This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

A propos de ce livre

Ceci est une copie numérique d'un ouvrage conservé depuis des générations dans les rayonnages d'une bibliothèque avant d'être numérisé avec précaution par Google dans le cadre d'un projet visant à permettre aux internautes de découvrir l'ensemble du patrimoine littéraire mondial en ligne.

Ce livre étant relativement ancien, il n'est plus protégé par la loi sur les droits d'auteur et appartient à présent au domaine public. L'expression "appartenir au domaine public" signifie que le livre en question n'a jamais été soumis aux droits d'auteur ou que ses droits légaux sont arrivés à expiration. Les conditions requises pour qu'un livre tombe dans le domaine public peuvent varier d'un pays à l'autre. Les livres libres de droit sont autant de liens avec le passé. Ils sont les témoins de la richesse de notre histoire, de notre patrimoine culturel et de la connaissance humaine et sont trop souvent difficilement accessibles au public.

Les notes de bas de page et autres annotations en marge du texte présentes dans le volume original sont reprises dans ce fichier, comme un souvenir du long chemin parcouru par l'ouvrage depuis la maison d'édition en passant par la bibliothèque pour finalement se retrouver entre vos mains.

Consignes d'utilisation

Google est fier de travailler en partenariat avec des bibliothèques à la numérisation des ouvrages appartenant au domaine public et de les rendre ainsi accessibles à tous. Ces livres sont en effet la propriété de tous et de toutes et nous sommes tout simplement les gardiens de ce patrimoine. Il s'agit toutefois d'un projet coûteux. Par conséquent et en vue de poursuivre la diffusion de ces ressources inépuisables, nous avons pris les dispositions nécessaires afin de prévenir les éventuels abus auxquels pourraient se livrer des sites marchands tiers, notamment en instaurant des contraintes techniques relatives aux requêtes automatisées.

Nous vous demandons également de:

+ *Ne pas utiliser les fichiers à des fins commerciales* Nous avons conçu le programme Google Recherche de Livres à l'usage des particuliers. Nous vous demandons donc d'utiliser uniquement ces fichiers à des fins personnelles. Ils ne sauraient en effet être employés dans un quelconque but commercial.

+ *Ne pas procéder à des requêtes automatisées* N'envoyez aucune requête automatisée quelle qu'elle soit au système Google. Si vous effectuez des recherches concernant les logiciels de traduction, la reconnaissance optique de caractères ou tout autre domaine nécessitant de disposer d'importantes quantités de texte, n'hésitez pas à nous contacter. Nous encourageons pour la réalisation de ce type de travaux l'utilisation des ouvrages et documents appartenant au domaine public et serions heureux de vous être utile.

+ *Ne pas supprimer l'attribution* Le filigrane Google contenu dans chaque fichier est indispensable pour informer les internautes de notre projet et leur permettre d'accéder à davantage de documents par l'intermédiaire du Programme Google Recherche de Livres. Ne le supprimez en aucun cas.

+ *Rester dans la légalité* Quelle que soit l'utilisation que vous comptez faire des fichiers, n'oubliez pas qu'il est de votre responsabilité de veiller à respecter la loi. Si un ouvrage appartient au domaine public américain, n'en déduisez pas pour autant qu'il en va de même dans les autres pays. La durée légale des droits d'auteur d'un livre varie d'un pays à l'autre. Nous ne sommes donc pas en mesure de répertorier les ouvrages dont l'utilisation est autorisée et ceux dont elle ne l'est pas. Ne croyez pas que le simple fait d'afficher un livre sur Google Recherche de Livres signifie que celui-ci peut être utilisé de quelque façon que ce soit dans le monde entier. La condamnation à laquelle vous vous exposeriez en cas de violation des droits d'auteur peut être sévère.

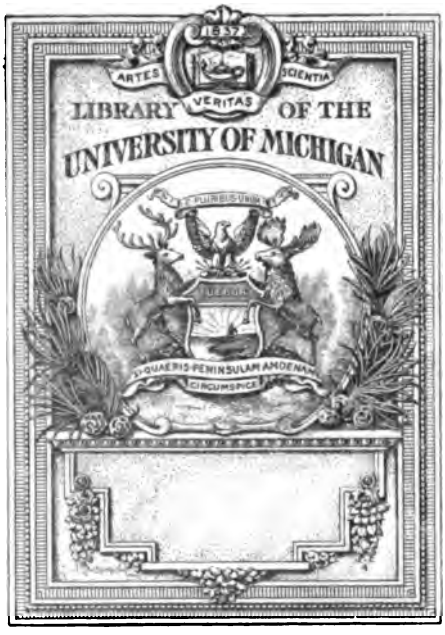
À propos du service Google Recherche de Livres

En favorisant la recherche et l'accès à un nombre croissant de livres disponibles dans de nombreuses langues, dont le français, Google souhaite contribuer à promouvoir la diversité culturelle grâce à Google Recherche de Livres. En effet, le Programme Google Recherche de Livres permet aux internautes de découvrir le patrimoine littéraire mondial, tout en aidant les auteurs et les éditeurs à élargir leur public. Vous pouvez effectuer des recherches en ligne dans le texte intégral de cet ouvrage à l'adresse `http://books.google.com`

BUHR B

a39015 00006646 7b

SCIENCE LIBRARY
QH
345
.P33


1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
E PLURIBUS UNUM
TUEBOR
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE

SCIENCE LIBRARY
QH
345
.P33

SÉRIE A. N° 12
N° D'ORDRE :
13

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DE SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PAR

PAULESCO (Nicolas)

Docteur en Médecine

1re THÈSE. — ETUDE COMPARATIVE DE L'ACTION DES CHLORURES ALCALINS SUR LA MATIÈRE VIVANTE.

2e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 15 novembre devant la Commission d'examen

MM DUCLAUX, *Président.*
BONNIER, DASTRE, } *Examinateurs.*

PARIS
IMPRIMERIE A. JOUANDEAUX
158, faubourg Saint-Martin

1901

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DES SCIENCES

MM.

Doyen	GASTON DARBOUX *Prof.*	Géométrie supérieure.
Professeur honoraire	Louis TROOST	—
Professeurs	LIPPMANN	Physique.
	HAUTEFEUILLE	Minéralogie.
	BOUTY	Physique.
	APPELL	Mécanique rationnelle.
	DUCLAUX	Chimie Biologique.
	BOUSSINESQ	Physique mathématique et Calcul des probabilités.
	PICARD	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
	H. POINCARÉ	Astronomie mathématique et Mécanique céleste.
	Yves DELAGE	Zoologie, Anatomie, Physiologie comparée.
	Gaston BONNIER	Botanique.
	DASTRE	Physiologie.
	DITTE	Chimie
	MUNIER-CHALMAS	Géologie.
	GIARD	Zoologie. Evolution des êtres organisés.
	WOLF	Astronomie physique.
	KŒNIGS	Mécanique physique et expérimentale.
	VÉLAIN	Géographie physique.
	GOURSAT	Calcul différentiel et calcul intégral.
	CHATIN	Histologie.
	PELLAT	Physique.
	HALLER	Chimie organique.
	H. MOISSAN	Chimie.
	JOANNIS	Chimie (enseignement P. C. N.).
	P. JANET	Physique — —
	N	Zoologie, Anatomie, Physiologie comparée.
Professeurs adjoints	PUISEUX	Mécanique et Astronomie.
	RIBAN	Chimie analytique.
	RAFFY	Analyse et Mécanique.
	LEDUC	Physique.
	MATRUCHOT	Botanique.
	HAUG	Géologie.
	HADAMARD	Calcul différentiel et calcul intégaal.
Secrétaire	FOUSSEREAU.	

152515

ÉTUDE COMPARATIVE

DE

L'ACTION DES CHLORURES ALCALINS

SUR LA

MATIÈRE VIVANTE

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

OBJET DE CE TRAVAIL

Les diverses substances chimiques agissant, à poids égal, sur la matière vivante, produisent des effets différents.

C'est là un fait d'expérience bien établi.

Mais, à quoi cela tient-il? En d'autres termes, *quelle est la cause efficiente de cette divergence dans les effets?*

Tel est le problème que nous nous sommes proposé de résoudre.

Il est facile de comprendre l'intérêt qui s'attache à la solution d'un pareil problème, lorsque l'on songe que la thérapeutique — la plus utile des sciences — croupit dans un obscur empirisme, en l'absence de notions précises sur *les relations qui existent entre les fonctions physico-chimiques des corps bruts et l'action de ces corps sur la matière des êtres vivants.*

Quelle est la cause efficiente de la divergence des effets produits par les diverses substances chimiques agissant à poids égal sur la matière vivante?

Ainsi posée, la question est insoluble, ou, du moins, sa solution rencontre — dans l'état actuel de la science — des difficultés insurmontables.

Ses principaux termes : *substances chimiques*, *matiere vivante* et *effets toxiques*, représentent des idées, d'une complexité telle, que l'esprit ne peut les saisir tout entières.

Les *substances chimiques* sont innombrables.

Leur constitution intime nous est inconnue et nous ne savons pas, par exemple, ce qui distingue, essentiellement, l'oxygène du soufre et l'or du plomb.

Les substances chimiques sont constituées par de la *matière* et par de l'*énergie*. Leur matière est mesurée par leur masse et par leur étendue. Leur énergie est latente, c'est-à-dire qu'elle n'impressionne pas nos sens ;mais elle devient *apparente*, par exemple, lorsque deux substances se combinent. Alors, elle se manifeste sous forme d'affinité, de chaleur, de lumière, d'électricité, et peut être mesurée sous forme d'énergie calorifique.

Suivant une hypothèse — adoptée aujourd'hui en science comme une théorie vérifiée indirectement par l'expérience — toute substance chimique serait formée d'une multitude de petites particules semblables : les *molécules*, lesquelles seraient composées de particules plus petites, les *atomes*.

Les corps chimiques sont dits *simples* lorsque leurs molécules sont formées d'atomes semblables; ils sont dits *composés*, lorsque leurs molécules sont formés d'atomes différents, au nombre de deux ou de plusieurs, et groupés de diverses manières.

Si l'on admet cette hypothèse, il faut admettre encore que les molécules et les atomes sont formés d'une certaine quantité de matière douée d'énergie. La masse des atomes et des molécules, et l'énergie qui les accompagne sont les principaux caractères différentiels des diverses substances chimiques. L'arrangement des atomes et des molécules paraît constituer un autre caractère non moins important.

Indépendamment de l'énergie, dite *chimique*, qui entre dans

la constitution de leurs molécules et de leurs atomes, les corps chimiques renferment de l'énergie sous une autre forme que l'on pourrait appeler *physique*, qui est la cause des trois *états physiques* sous lesquels ils se présentent : solide, liquide et gazeux. L'énergie chimique fait partie intégrante de la constitution des corps ; elle est invariable pour un corps donné. L'énergie physique, par contre, est pour ainsi dire surajoutée, emmagasinée ; elle est soumise à des variations d'intensité, à des additions et des soustractions. D'ailleurs, nous pouvons nous imaginer un corps entièrement dépourvu de cette forme de l'énergie, sans que sa nature soit changée (au zéro absolu). A cette forme de l'énergie sont liées les actions dites moléculaires, les phénomènes d'osmose, etc.

La *matière vivante* se trouve dans la nature, chez les êtres vivants, sous la *forme* de cellule, élément morphologique d'une complexité extraordinaire. La partie fondamentale de la cellule, sa partie vivante, a été nommée *protoplasma*, mais nous ne savons encore rien de précis sur sa nature et sur sa constitution. D'ailleurs, le protoplasma, tel que nous nous le représentons aujourd'hui, est un *mélange* de substances diverses : à côté de la matière vivante proprement dite, il existe des parties morphologiques telles que la membrane d'enveloppe, le noyau, les nucléoles, les centrosomes, etc., parties sur la signification desquelles on n'est pas encore bien fixé ; il renferme, en outre, des matériaux alimentaires et des réserves (substances albuminoïdes, hydro-carbonées, glycogène, glycose, substances grasses, sels minéraux), des produits d'élaboration de la cellule en vue de ses diverses fonctions (diastases), etc.

Parmi les êtres vivants, les uns sont *monocellulaires*, d'autres sont *pluricellulaires*. Chez ces derniers, les cellules sont différenciées et forment des organes en vue de l'accomplissement des fonctions vitales. En se différenciant, les cellules conservent toujours toutes leurs propriétés, mais une de ces propriétés devient prédominante aux dépens des autres. A cette prédominance fonctionnelle correspond, le plus souvent, l'élaboration, par le protoplasma, d'une substance particulière : contractile, nerveuse, etc.

Il est facile de concevoir l'extrême diversité des *effets toxiques* d'une substance chimique sur la matière vivante, suivant que cette substance agit par son énergie chimique (elle ne saurait agir par sa matière, puisque sa matière est inerte) ou bien, par son énergié physique ou, enfin, par ces deux formes de l'énergie à la fois.

En effet, la substance toxique peut agir, par exemple, sur le protoplasma et y déterminer des phénomènes de coagulation ou autres ; elle peut exercer son action sur la membrane d'enveloppe, entraver ses fonctions (absorption) et influencer ainsi indirectement les phénomènes vitaux. Elle peut se fixer sur le noyau ou sur les autres parties morphologiques de la cellule et déterminer des troubles dans leur fonctionnement. Un certain nombre de substances toxiques localisent leurs effets sur les produits de différenciation du protoplasma (substance nerveuse, hémoglobine, etc.) ; d'autres sur ses produits d'élaboration (diastases) ; d'autres, enfin, peuvent se combiner avec les matériaux élémentaires et les réserves renfermées dans les cellules (albuminoïdes, hydrates de carbone, graisse, sels minéraux, etc.) et donner ainsi lieu à des désordres nutritifs.

La substance toxique peut agir encore d'une autre façon : en donnant lieu à des phénomènes d'osmose dont les effets varient depuis une simple déshydratation, plus ou moins prononcée, à ce que l'on a appelé la plasmolyse et à la mort de la cellule.

Nous avons essayé de simplifier le problème, de le limiter, de le présenter sous une forme pour ainsi dire élémentaire, enfin de le diviser et d'étudier séparément chacune de ses parties.

Parmi les nombreuses subtances chimiques qui se sont présentées à notre choix, nous avons préféré commencer par les *métaux*.

Mais, comme ces corps sont insolubles dans l'eau et que, pour agir sur la matière vivante, ils doivent être à l'état de solution, nous nous sommes vus forcés de nous adresser à leurs sels, et les plus commodes pour ce genre de recherches nous ont paru être

les chlorures, à cause de leur solubilité dans presque toute la série (1).

De plus, nous avons commencé nos recherches par les métaux monovalents, comme étant les plus simples. Ceux-ci sont au nombre de sept : le lithium, le sodium, le potassium, le rubidium, le cœsium, le thallium et l'argent. A ces corps, nous avons ajouté l'ammonium qui, quoique étant un corps composé, présente des propriétés rappelant celles des métaux monovalents.

Ainsi modifié, le problème peut être énoncé de la façon suivante :

Quelle est la cause efficiente de la divergence des effets produits par les chlorures des métaux monovalents, agissant à poids égal, sur la matière vivante?

Quel est l'être vivant qui peut nous fournir la matière vivante, dans les conditions les plus propices à nos recherches? Devons-nous nous adresser à des animaux supérieurs ? Mais, chez les êtres *pluricellulaires*, avons-nous dit, les cellules se différencient en vue des diverses fonctions vitales; les unes deviennent des cellules nerveuses, d'autres des fibres musculaires, d'autres des globules sanguins et chacune d'elles élabore un produit spécial nécessaire à son fonctionnement : la première, une matière conductrice, la seconde, une matière contractile, la troisième, de l'hémoglobine, etc.

Or, les diverses substances toxiques que nous avons à étudier ont souvent des affinités particulières pour l'un ou l'autre des produits d'élaboration des cellules différenciées ; le fait est indiscutable depuis les recherches de Cl. Bernard sur l'oxyde de carbone et le curare. Il est facile de comprendre que, dans ces conditions, les effets toxiques ne peuvent pas être comparables.

Les êtres *unicellulaires* ne présentent pas ces inconvénients,

---

(1) « Le chlorure d'argent, le chlorure cuivreux et le chlorure mercureux « sont insolubles dans l'eau ; le chlorure de plomb est peu soluble à froid et « soluble dans l'eau bouillante; les autres se dissolvent facilement. » Troost. *Traité élémentaire de Chimie*. Métaux. Paris, 1897, p. 32.

Nous pouvons ajouter que le protochlorure de thallium est comme le chlorure de plomb, très peu soluble dans l'eau froide.

du moins au même degré. C'est donc sur des êtres unicellulaires que nous devons faire nos recherches.

Mais, ici, se présente une difficulté.

Les êtres unicellulaires, comme d'ailleurs les cellules des êtres multicellulaires, ont besoin d'un milieu chimique complexe qui contienne des matériaux organiques ou minéraux.

Or, parmi les substances toxiques que nous avons à étudier, il en est qui ont des affinités pour l'un ou l'autre de ces matériaux alimentaires; elles agiront donc sur la matière vivante d'une manière indirecte, en modifiant le milieu dans lequel elle vit. Encore une fois, les effets ne seront pas comparables entre eux.

Ces considérations nous ont conduit à chercher un être cellulaire qui puisse vivre dans un milieu aussi simple que possible.

La *levure de bière* s'imposait ainsi à notre choix, car elle peut vivre dans une simple solution de glucose.

Toutefois, le choix de la levure de bière ne simplifie pas beaucoup la question, car, en réalité, la cellule de levure est un organisme complet, doué d'une organisation complexe et encore mal connue. Nous dirons quelques mots de sa morphologie et de sa physiologie, telles qu'on les possède aujourd'hui. Cela nous permettra de justifier la technique employée dans nos recherches et l'interprétation des résultats obtenus.

Une cellule de levure, vue au microscope, possède une membrane d'enveloppe et un contenu.

L'*enveloppe* de la cellule, assez résistante, est fine chez les globules jeunes ; elle est très épaisse, au contraire, chez les globules vieux et chez ceux qui sont placés dans un milieu favorable. Cette membrane parait constituée de plusieurs lamelles superposées; les plus externes, les plus denses, sont formées d'une substance rappelant, par quelques-uns de ses caractères et par sa composition chimique, la cellulose ; les plus internes, de moins en moins compactes, solubles dans l'eau chaude, présentent l'aspect et les propriétés des mucilages des champignons et des lichens.

Le *contenu* d'une cellule de levure a une constitution très complexe, sur laquelle nous ne possédons que des connaissances

vagues. Il est formé de deux parties essentielles, distinctes morphologiquement, le noyau et le protoplasma.

Le noyau, qui, suivant toute probabilité, n'est qu'une différenciation du protoplasma en vue de la reproduction, a une structure très simple, et est constitué par un karyoplasma homogène et un nucléole nucléinien.

Le protoplasma des cellules jeunes est hyalin ; il est granuleux, et même vacuolaire, chez les cellules vieilles et chez les cellules placées dans des conditions de vie défavorables.

Au point de vue chimique, le contenu d'un globule de levure est composé de substances albuminoïdes, hydrocarbonées, grasses et minérales.

Les *substances albuminoïdes* appartiennent, les unes au noyau (nucléines), les autres au protoplasma proprement dit. Elles sont assez mal connues. « A côté de la matière albuminoïde fondamentale du protoplasma, il y a des produits de régression divers. Parmi ceux qui se rapprochent le plus du caractère albuminoïde, il faut citer une substance soluble dans l'alcool chaud, à la façon de la caséine de gluten..... et qui doit être une peptone assez dégradée, produite par la diastase peptonisante que nous savons exister dans le globule de levure. » (Duclaux) (1).

Parmi les *matériaux hydrocarbonés* de la levure, deux sont mieux connus que les autres : les substances mucilagineuses et cellulosiques de son enveloppe et le glycogène qui constitue une réserve alimentaire.

La levure renferme aussi des *matières grasses*, qui y sont d'autant plus abondantes que la levure est plus vieille, et de la cholestérine.

Quant aux *sels minéraux* qui entrent dans la constitution des substances de la levure, les principaux sont les phosphates de potassium et de magnésium. « Les seuls éléments minéraux importants par leur quantité dans les cendres sont l'acide phosphorique, la potasse et la magnésie. » La silice, la chaux et la soude existent en petite quantité. « La silice..... provient de

(1) E. Duclaux. *Traité de microbiologie*, T. III, Paris 1900.

l'eau plus ou moins siliceuse. La soude, la chaux semblent être dans le même cas. » (Duclaux). Enfin, le chlore, le soufre et le fer s'y trouvent dans des proportions très faibles.

Comme tout être vivant, la levure a besoin, pour vivre et se reproduire, d'un milieu qui remplisse certaines conditions physiques, de température, de pression, d'humidité, et qui contienne certaines substances chimiques aux dépens desquelles elle puisse construire ses tissus.

Nous avons vu que, dans la constitution de ses tissus, entrent trois catégories de substances: substances minérales, substances azotées et substances hydrocarbonées. Ce sont ces mêmes substances qui doivent se trouver dans le milieu où vit la levure; elles lui fourniront, non seulement la matière de ses tissus, mais encore l'énergie nécessaire à leur construction.

Les principaux *aliments minéraux*, indispensables à la vie de la levure, sont les phosphates de potasse, de magnésie, de chaux, le soufre, le chlore, etc. ; ils ne paraissent avoir besoin d'aucune préparation spéciale pour pouvoir être absorbés et assimilés.

Il n'en est pas de même des aliments azotés et hydrocarbonés.

La levure peut emprunter ses *aliments azotés* à des sources diverses. Ainsi que Pasteur l'a bien montré, elle peut former ses substances albuminoïdes en partant des sels ammoniacaux. Mais elle n'utilise pas d'une façon sensible l'azote des nitrates. La levure trouve, en outre, dans les substances albuminoïdes du jus de raisin, du moût de bière, de l'eau de levure et, en général, dans les albumines solubles et dialysables, d'excellents aliments azotés. D'ailleurs, dans le sérum du sang et dans celui des muscles (débarrassés de l'albumine coagulable), elle vit aussi bien que dans le moût ou dans l'eau de levure. Pour pouvoir assimiler ces substances albuminoïdes, la levure leur fait subir une sorte de peptonisation, grâce à des diastases (pepsine, trypsine) qu'elle a la propriété de sécréter. En effet « la levure contient à la fois des diastases fonctionnant en milieu acide et des diastases fonctionnant en milieu alcalin, parmi lesquelles il y en a qui amènent la matière albuminoïde à l'état de leucine et de tyrosine. Malheureusement... ces diastases protéolytiques de la levure ont été assez mal caractérisées. » (Du-

CLAUX.) La levure attaque plus difficilement l'albumine, la fibrine, la gélatine et la caséine. Les déchets de cette nutrition azotée (leucine, tyrosine, etc.) sont éliminés et se retrouvent dans le milieu où a vécu la levure.

La levure peut emprunter ses *aliments hydrocarbonés* à des sources très diverses et multiples (LAURENT), mais elle a une prédilection particulière pour certains sucres. Elle possède des diastases capables de liquéfier l'amidon, ou, du moins, de transformer les dextrines en sucre ; elle possède des diastases hydrolysantes qui dédoublent la saccharose, la maltose, la lactose, etc. ; elle possède, enfin, des diastases qui décomposent certaines hexoses (d. glucose, d. fructose, d. mannose, d. galactose) en alcool et en acide carbonique.

Placée dans un milieu qui contient ses aliments hydrocarbonés préférés, elle se crée des réserves de glycogène, qui est ensuite transformé en glucose par une diastase spéciale ; mais, le glycogène peut être fabriqué également aux dépens des albuminoïdes. Les aliments hydrocarbonés servent, suivant toute probabilité, à former certains tissus de la levure, en particulier les substances mucilagineuses et cellulosiques de l'enveloppe. Mais ces aliments constituent surtout une source d'énergie pour la cellule de levure.

Le milieu dans lequel vit la levure doit contenir encore de l'*eau* et de l'*oxygène*; il doit enfin remplir certaines conditions physiques de pression, de température, de lumière.

La *pression*, à la vérité, a peu d'influence sur la levure, qui peut vivre à des pressions inférieures et supérieures à la normale, et même résister à des pressions énormes (8.000 atmosphères, MELSENS).

Il n'en est pas de même de la *température*. La levure résiste, sans trop souffrir, à des températures très basses (— 200°, PICTET) ; mais elle périt au voisinage de + 60°, à l'état humide, et de + 100°, à l'état sec. Les spores sont un peu plus résistantes (KAYSER). Les températures limites dans lesquelles la levure peut vivre et se reproduire sont 2° à 3° au minimum et 25° à 30° au maximum. La zymase de BUCHNER se montre la plus active vers 30° à 35°. A 45° les fermentations sont pénibles ; elles sont nulles à 50° ou 55°. CHUDIAKOW, plaçant la levure dans de l'eau sucrée, évalue la

température optima, pour la fermentation dans ces conditions, à 30° lorsque l'air est présent et à 35° à l'abri de l'air.

L'*électricité* ne paraît agir sur la levure que par les modifications chimiques (électrolyse) qu'elle provoque dans le milieu de culture. Quant à la *lumière*, elle a une influence retardatrice manifeste sur la multiplication de la levure.

Placée dans un milieu favorable, c'est-à-dire qui remplit toutes les conditions physiques et chimiques que nous venons de passer en revue, la levure se reproduit par *bourgeonnement* qui est « un procédé intermédiaire entre la division kinétique proprement dite et la division simple par allongement suivi d'une séparation ». (Duclaux).

Dans un milieu défavorable, sur un bloc de plâtre par exemple, la levure produit des *spores*. Le noyau se divise en quatre parties qui s'entourent chacune d'une couche de protoplasma et d'une enveloppe.

Telles sont, brièvement résumées, les notions que nous possédons sur la *morphologie* de la cellule de levure et sur la *constitution du milieu* nécessaire à cet être, pour vivre et se reproduire. Il nous reste à dire quelques mots sur sa *physiologie*; nous passerons donc rapidement en revue ses diverses propriétés ou fonctions.

Nous ne savons rien de précis sur les *fonctions de relation* de la levure, si ce n'est, qu'en présence de substances alimentaires diverses telles que glucose, saccharose, albuminoïdes, elle sécrète des diastases propres à transformer ces substances et à les rendre assimilables, tout comme si elle avait conscience de la nature de la substance avec laquelle elle se trouve en contact. Suivant toute probabilité, ces phénomènes sont purement physico-chimiques ; cela n'empêche qu'*ils s'accomplissent en vue d'une fin déterminée* et, dès lors, ils méritent bien le nom de fonctions de relation.

Les *fonctions de nutrition* de la levure nous sont un peu mieux connues. Placée dans un milieu convenable (qui renferme tous les éléments nécessaires à la formation de ses tissus),

en présence de l'air, la levure se multiplie avec activité. Elle y vit à la manière des cellules des animaux et des végétaux supérieurs.

Pour construire ses tissus (accroissement, multiplication) la levure utilise les matériaux azotés, hydrocarbonés et minéraux qu'elle trouve dans le milieu où elle vit. Mais, pour pouvoir élever ces matériaux au degré d'organisation de son *protoplasma*, de ses *réserves*, etc., la levure a besoin d'une quantité considérable d'énergie. Elle la trouve dans la combustion — au moyen de l'oxygène de l'air — du sucre, son aliment favori, qui est ainsi transformé en eau et en acide carbonique.

L'expérience montre que, *privée d'oxygène, la levure ne se reproduit pas*; et que, dans ces conditions, elle dédouble le sucre en alcool et en acide carbonique, à l'aide d'une diastase spéciale, la *zymase* de Buchner. Cette diastase se trouve à l'intérieur de la cellule; elle ne diffuse pas, comme la sucrase, dans le milieu ambiant. Le sucre doit donc passer par le corps de la levure, où il subit les transformations dues à la zymase et d'où il est éliminé sous la forme d'alcool et d'acide carbonique.

Des recherches récentes faites sur les végétaux supérieurs (Mazé) conduisent à penser que *l'alcool est, pour la levure, un aliment physiologique*, qu'il se forme en présence de l'air comme à l'abri de l'air ; mais que, dans le premier cas, il serait brûlé aussitôt formé, tandis que, dans le second, ne pouvant pas être utilisé, il serait éliminé du corps de la levure, et ce serait de cette façon qu'il se trouve dans les liquides de fermentation.

Le dédoublement du sucre en alcool et en acide carbonique, en absence de l'oxygène, met sans doute en liberté une certaine quantité d'énergie ; mais, cette énergie est insuffisante à l'élaboration des tissus de la levure, ce qui expliquerait le fait que, dans ces conditions, la levure ne se multiplie pas.

En résumé, privée ou non d'oxygène, la levure transforme les aliments à l'aide de ses diastases ; mais, quand elle est privée d'oxygène, les produits qui résultent de cette transformation restent non brûlés. Parmi ces produits, le plus important est

l'alcool. L'industrie humaine a profité de ce fait. L'homme asphyxie la levure pour la faire produire de l'alcool, qu'il s'empresse ensuite de consommer à sa place.

CHAPITRE II

MÉTHODE

Maintenant, que nous avons simplifié le problème, que nous avons réduit ses parties à des expressions moins complexes, à savoir : d'un côté les chlorures des métaux alcalins, de l'autre la levure de bière, il nous reste à nous demander quelles sont les conditions de milieu, les plus propices à nos recherches, dans lesquelles il nous faut placer l'agent chimique et le réactif vivant.

Les mouts, l'eau de levure, milieux compliqués et mal définis et, en général, tous les milieux renfermant des substances albuminoïdes et de nombreux autres substances organiques et minérales (*liquide de* Raulin), ne pouvaient nous convenir, attendu que les divers *agents toxiques*, que nous avons à étudier, peuvent se combiner avec l'une ou l'autre de ces substances, altérer la composition des milieux nutritifs et, en tout cas, rendre impossible la comparaison des résultats.

La levure, avons nous dit, présente le grand avantage de pouvoir vivre dans de l'*eau sucrée*, milieu d'une simplicité idéale. Mais, il ne faut pas oublier qu'un pareil milieu ne remplit pas les conditions nécessaires à la formation des tissus de la levure et à sa multiplication (absence de matériaux azotés et minéraux) ; et, en effet, la levure ne s'y multiplie pas. Elle est privée de certains éléments nécessaires à sa nutrition ; elle est inanitiée. On peut dire qu'elle ne se trouve pas dans des conditions physio-

ogiques, mais pathologiques. Toutefois, en y regardant de plus près, nous nous apercevons que ces inconvénients n'ont pas une gravité telle qu'ils nécessitent le rejet de la méthode. En effet, nous l'avons dit en commençant, notre but est l'application à la pathologie humaine, bien entendu après vérification, des notions qui pourraient être acquises par ces recherches. Or, les agents toxiques et les agents thérapeutiques n'ont pas à agir sur la multiplication des cellules du corps de l'homme, mais seulement sur leur fonctionnement.

Nous avons rempli les conditions physiques de milieu, nécessaires à la vie de la levure, en plaçant nos cultures, à demi-obscurité, dans une étuve à température constante, 27° (munie d'un régulateur de Roux).

Dans de l'eau sucrée, la levure sécrète des diastases dont l'une, la *sucrase*, diffuse dans le milieu ambiant et intervertit la saccharose ; l'autre, la *zymase*, ne diffuse pas dans le milieu ambiant, elle transforme le sucre, qui passe à travers le corps de la levure, en alcool et en acide carbonique. Les agents chimiques pourraient agir sur la première de ces diastases, en dehors de la levure, dans le liquide ambiant, entraver son action et influencer ainsi, indirectement, la nutrition du végétal. Par contre, ils doivent passer à travers le corps de la levure pour agir sur la zymase. C'est là la raison qui nous a conduit à placer la levure dans une *solution de glucose* dans de l'eau distillée.

Mise dans une solution de glucose, en proportions convenables (voir la technique, p. 17), la levure ne se multiplie pas, mais elle transforme le glucose en alcool, qui reste en solution, et en acide carbonique, qui se dégage. L'expérience montre qu'en présence d'une certaine quantité d'un sel métallique, ce phénomène de dédoublement du glucose est modifié quantitativement. En mettant, dans la solution sucrée, des quantités progressivement croissantes de sel, nous avons constaté que l'acide carbonique dégagé en présence de très faibles doses de sel, est plus abondant qu'en absence de ce sel (1). Mais, à mesure que les doses

(1) Ce fait est bien connu, surtout depuis les expériences de Biernacki et d'Effront sur les antiseptiques de la levure. Comme ces auteurs ont étudié des corps, autres que les chlorures alcalins, et à un point de vue différent du nôtre, cela nous dispense d'analyser ici leurs recherches.

de poison augmentent, la quantité d'acide carbonique diminue et, pour une certaine dose, le dégagement n'a plus lieu. *Nous avons pris pour critérium des effets toxiques des chlorures, cette dose minima qui empêche tout dégagement d'acide carbonique*; c'est cette dose que nous avons cherché à déterminer pour les différents sels que nous avons eu à étudier.

Pour pouvoir établir une comparaison entre l'action de plusieurs substances toxiques, il faut choisir un *critérium*, et le critérium idéal serait un effet, le même pour toutes ces substances, et produit par un même mécanisme.

Les auteurs, qui ont expérimenté sur des animaux supérieurs, ont pris comme critérium la *mort* de l'animal, et ont comparé entre elles les doses des divers poisons ayant produit ce même effet. Mais, la mort d'un animal est un phénomène très complexe. Elle peut être produite par divers mécanismes, et sa valeur, comme critérium, n'est pas toujours la même. Un poison qui produit la mort en agissant sur les cellules nerveuses du bulbe (cyanogène) ne peut pas être comparé à un autre poison qui tue en se fixant sur l'hémoglobine des globules rouges (oxyde de carbone) ou en s'attaquant aux terminaisons intramusculaires des nerfs moteurs (curare).

Il faut donc examiner la valeur de notre critérium, et nous demander si le défaut de dégagement gazeux, sous l'influence des divers sels, est toujours produit par le même mécanisme. L'expérience nous a montré que cet effet n'est pas toujours produit par un mécanisme identique. Certaines substances agissent chimiquement sur les éléments du protoplasma ou sur ses dérivés; d'autres ne paraissent agir que physiquement, et leur action dépend alors surtout du nombre de leurs molécules renfermées dans le milieu sucré.

Notre critérium n'est donc pas universel; il ne nous donne pas le moyen de comparer entre elles deux substances quelconques. *Toutefois, il nous conduit à grouper les substances chimiques en un certain nombre de classes, et il permet d'établir une comparaison entre les substances qui constituent une même classe.*

Quoi qu'il en soit, nous devons faire remarquer que le choix

de ce critérium change quelque peu l'énoncé du problème.

En effet, au lieu de prendre un *même poids de substance chimique* et d'étudier ses effets sur la matière vivante, nous prenons un *même effet* et nous cherchons les poids des diverses substances capables de le produire.

CHAPITRE III

TECHNIQUE

La technique employée dans nos recherches doit remplir deux principales conditions :

1° *Etre très simple.*

2° *Permettre, néanmoins, une grande précision dans les résultats de ces expériences.*

En effet, en raison du grand nombre d'expériences à faire, une technique simple constitue un avantage très appréciable.

Compter le nombre des globules de levure ou doses de faibles quantités d'alcool sont des opérations longues et délicates, dont les résultats sont toujours très approximatifs, tandis qu'une simple inspection permet de voir s'il y a, ou non, dégagement d'acide carbonique.

Nous ferons remarquer que nos résultats n'ont de valeur qu'au point de vue relatif où nous nous plaçons. En effet, il est probable que les premières portions d'acide carbonique dégagé se dissolvent dans le liquide, et ce n'est que lorsque ce liquide a été saturé, que l'excédent se dégage à la surface. Mais, comme nos expériences sont des expériences comparatives, et que dans tous les tubes il existe une même quantité de liquide, soumise à la même température et à la même pression, les résultats sont comparables.

Des tubes à essais, d'une capacité de 20 à 25 centimètres cubes,

sont soigneusement lavés au savon, rincés à grande eau, puis à l'eau distillée et, finalement, séchés.

Nous préparons une solution de *glucose* (1) à 1 p. 100. Dans cette solution de glucose, nous diluons ensuite de la *levure*, à raison de 1 gramme de levure pour 100 centimètres cubes de solution.

Nous avons employé plusieurs espèces de levure. Nos premières expériences ont été faites avec une levure pure provenant de l'Institut Pasteur, et qui est mise en vente par la pharmacie Yvon et Berlioz, rue des Petits-Champs. Nous avons pu obtenir la même levure, directement, à l'Institut Pasteur, par le gracieux intermédiaire de MM. Yvon et Fernbach.

Cette levure est contenue, avec une certaine quantité de moût, dans des flacons bouchés. Pour l'employer, nous décantons le moût et lavons rapidement la levure à l'eau distillée stérilisée. La levure est ensuite jetée sur un filtre, puis essorée entre plusieurs doubles de papier à filtrer, jusqu'à ce que ce papier n'absorbe plus du tout d'eau. Nous pesons alors un gramme de levure et le diluons dans 100 centimètres cubes d'une solution de glucose à 1 p. 100. En procédant de cette façon, nous avons eu des résultats constants dans la teneur en levure de nos liquides. Nous nous sommes assuré, en comptant le nombre des globules, que ce nombre est toujours, à peu de chose près, le même.

Ainsi, un centimètre cube de cette dilution de levure, mis dans 10 centimètres cubes d'eau distillée, donne un mélange dont une goutte, vue au microscope, contient 100 à 120 globules de levure, pour un carré de l'hématimètre Hayem-Nachet.

Mais, la plupart de nos expériences et, en particulier, toutes celles que nous relaterons ici, ont été faites avec une levure du commerce que nous pouvions nous procurer tous les jours, fraîche, avantage que nous ne pouvions pas obtenir avec la levure de l'Institut Pasteur. Cette dernière levure nous a servi à contrôler les résultats obtenus avec la levure du commerce.

---

(1) Le *glucose, chimiquement pur*, qui nous a servi pour nos expériences, nous a été fourni par la maison Poulenc frères, boulevard Saint-Germain, Paris.

La brasserie FANTA (rue Guyot, 6, à Paris) vend de la levure dans de petits pots de 50 grammes environ. Examinée au microscope, cette levure se montre très pure ; elle n'est pas mélangée d'amidon, ni d'aucune autre substance étrangère ; lorsqu'elle est très fraîche, elle ne renferme pas de microbes. De plus, l'aspect des globules est le même pour tous, ce qui nous porte à croire qu'il s'agit d'une même espèce. D'ailleurs, le fait est prouvé, *a posteriori*, par la constance des résultats que nous avons obtenus avec elle.

Cette levure est traitée comme celle de l'Institut Pasteur, c'est-à-dire qu'elle est lavée rapidement à l'eau distillée stérilisée, puis filtrée et séchée sur du papier à filtrer. Comme le poids de la levure en expérience influe peu sur les résultats obtenus (voir p. 80), nous avons pu simplifier encore les manipulations, en employant la levure telle qu'elle vient de la brasserie. Des expériences comparatives nous ont prouvé que, dans les deux cas, les résultats étaient les mêmes.

Dans chaque tube à essai, nous plaçons 5 centimètres cubes de la dilution de levure (1 gr. de levure dans 100 c. c. d'une solution aqueuse de glucose à 1 p. 100), et nous y ajoutons 5 centimètres cubes d'une solution qui contient, à doses progressivement croissantes, la substance toxique à étudier.

Dans un tube témoin, la solution de la substance toxique est remplacée par 5 centimètres cubes d'eau distillée.

Tous les tubes sont remplis de mercure (lavé à grande eau et à l'eau distillée), puis sont renversés sur une cuve à mercure et placés dans une étuve à température constante de 27° (munie d'un *régulateur* automatique de ROUX). Nous les y laissons pendant trois jours (soixante-douze heures) et, à ce moment, nous notons ceux dans lesquels il y a un dégagement de gaz, et ceux dans lesquels il n'y a pas de gaz dégagé. L'expérience nous a montré qu'en général, dans ces derniers tubes, il ne se produit plus aucun dégagement gazeux, après deux ou trois jours de séjour à l'étuve.

Les sels métalliques employés dans nos recherches, toujours chimiquement purs, anhydres et fondus, nous ont été fournis par la maison POULENC. Les doses ont été évaluées par double

pesée. Avant d'être pesés, les sels, en poudre, étaient desséchés dans un exsiccateur à acide sulfurique.

Etant donnée la difficulté de contrôler, par nous-même, la pureté absolue de ces produits, nous avons fait venir d'Allemagne (Fabrique : Dr Théodor Schuchardt, à Gœrlitz) les mêmes produits, toujours chimiquement purs, et nous avons comparé les effets des sels de ces deux provenances. Les résultats ont été identiques, dans tous les cas, sauf pour le chlorure de rubidium et le chlorure de cœsium.

Pour donner une idée précise de la façon dont nous avons procédé, dans ces expériences, prenons, par exemple, le chlorure de sodium.

Nous avons fait d'abord des solutions de chlorure à 1 p. 100, 5 p. 100, 10 p. 100 et 20 p. 100. Nous avons introduit 5 centimètres cubes de ces solutions dans des tubes à essai, dans lesquels nous avons avons ajouté 5 autres centimètres cubes de la solution de glucose à 1 p. 100, renfermant en suspension 1 p. 100 de levure en poids.

Les tubes ayant été mis à l'étuve, il y avait déjà, le lendemain matin, un dégagement gazeux abondant, dans le tube qui contenait les 5 c. c. de la solution de chlorure de sodium à 1 p. 100, moins abondante dans celui à 5 p. 100 et encore moins abondant dans celui à 10 p. 100. Le dégagement était nul dans le tube à 20 p. 100.

Les jours suivants, la quantité de gaz dégagé a augmenté dans les premiers tubes ; mais, dans le dernier, il ne s'est formé aucune bulle de gaz. La dose toxique doit donc se trouver entre 10 p. 100 et 20 p. 100.

Nous faisons alors des solutions à 10 p. 100, 12, 14, 16, 18 et 20 p. 100, et nous constatons du dégagement dans les tubes qui renferment les cinq premières solutions et pas de dégagement dans ceux qui renferment le chlorure de sodium à 20 p. 100.

Dans les tubes qui renferment les 5 c. c. de la solution de Na Cl à 18 p. 100, tantôt le dégagement existe, tantôt il fait défaut. Nous désignons cette dose (9 p. 100, si l'on considère

la concentration saline de la totalité du liquide contenu dans le tube : 10 c. c.), qui, tantôt permet le dégagement gazeux, tantôt l'empêche, sous le nom de *dose limite*. C'est cette dose limite qui nous servira de terme de comparaison pour évaluer l'activité des divers sels métalliques sur la levure de bière, savoir : chlorures d'ammonium, de potassium, de rubidium, de cæsium et de thallium.

CHAPITRE IV

EXAMEN DES TRAVAUX ANTÉRIEURS

Avant d'entrer dans le détail de nos recherches, nous examinerons les principaux travaux faits sur la question qui nous occupe.

I. — Recherches de Rabuteau

Méthode. — En 1867, Rabuteau entreprit des recherches pour savoir s'il existe des relations entre le poids atomique des corps et leur toxicité (1).

Il s'adressa d'abord, dans ce but, aux fluorures alcalins et fit, ensuite, quelques expériences comparatives avec les chlorures, les bromures et les iodures des mêmes métaux.

---

(1) A. Rabuteau. *Etude expérimentale sur les effets phisiologiques des fluorures et des composés métalliques en général.* Thèse doct. médecine, Paris 1867, n° 95.

Voir aussi :

Idem. *Considérations et recherches nouvelles sur la loi atomique ou thermique.* In *Bull. Soc. Biologie*, 27 mai 1882, p. 376.

Idem. *Eléments de toxicologie.* Paris 1873, p. 10.

Idem. *Eléments de thérapeutique.* Paris 1875, *passim.*

Comme réactif vivant, Rabuteau a choisi les animaux supérieurs (chiens, chats, lapins, grenouilles, poissons), dans l'organisme desquels il intoduisait la substance toxique par des voies différentes (estomac, trachée, rectum, veines).

Le critérium de l'action toxique était la mort de l'animal.

Résultats. — Rabuteau, ayant comparé tout d'abord l'action des métaux alcalins : sodium, potassium et thallium, est arrivé à conclure que : « le sodium est inoffensif, le potassium est dangereux .., le « thallium est aussi terrible que le plomb ».

« La même comparaison », continue-t-il, « peut se poursuivre dans « d'autres groupes. Que l'on compare, entre eux, les métaux de la « série magnésienne, savoir : le lithium, le magnésium, le calcium, le « strontium, le baryum et l'on verra que l'énergie physiologique de « ces métaux suit une progression croissante, comme leurs poids « atomiques.

« Cette même loi s'applique à divers groupes de *métalloïdes*. Si, « par exemple, on considère les métalloïdes biatomiques, savoir : « l'oxygène, le souffre, le sélénium et le tellure, on voit que l'oxygène « (poids atomique : 16) n'est toxique que lorsqu'il est comprimé..., « que les composés du souffre (poids atomique : 32), sont, en général, « peu actifs, tandis que ceux du sélénium (poids atomique : 79,5) et « ceux du tellure (poids atomique : 128,28) sont éminemment dangereux. De même, si l'on compare le carbone, le bore, le silicium, on « remarque que les carbonates sont inoffensifs, quand le métal qu'ils « contiennent l'est également ; que les borates sont peu actifs, tandis « que les silicates sont dangereux à hautes doses. Or, le poids atomique du silicium est plus élevé que celui du bore et celui-ci plus « élevé que celui du carbone : et les chaleurs spécifiques de ces corps « simples suivent une gradation inverse. »

En se basant sur ces considérations, Rabuteau formule une loi, qu'il désigne sous le nom de *loi atomique ou thermique* : « *Les métaux « sont d'autant plus actifs que leur poids atomique est plus élevé* », ou, ce qui revient au même, « *les métaux sont d'autant plus actifs « que leur chaleur spécifique est plus faible* ».

Critique

A peine la loi dite *atomique* fut-elle énoncée, que de nombreux faits vinrent démontrer qu'elle n'était pas générale et ne pouvait pas être appliquée à la totalité des métaux et des métalloïdes.

a) Rabuteau lui-même constate que le rubidium, métal alcalin, malgré son poids atomique élevé (85,5) était moins toxique que le potassium (poids atomique : 39).

« Le rubidium, se contente-t-il de dire, *offre une exception à la « loi que j'ai trouvée* ».

b) En 1875, Husemann (1) fit remarquer que le lithium (poids atomique : 7), injecté dans le sang d'un animal, se montre beaucoup plus toxique que le sodium (poids atomique : 23) ; ce qui est contraire à la loi établie par Rabuteau.

Mais ce dernier répondit, en plaçant le lithium dans la série magnésienne : « Le lithium, dit-il, qui fait partie de la série magnésienne, « est celui qui, à poids métalliques égaux, peut être injecté dans « l'organisme aux doses les plus fortes, parmi ceux de la même série, « sans provoquer immédiatement la mort. Que si l'on observe plus « tard des accidents, aux doses fortes, ces accidents proviennent de « phénomènes de chimie biologique et générale encore peu étudiés, « qui ne permettent guère de ranger actuellement ce métal parmi les « métaux alcalins. » Comme on le voit, la riposte de Rabuteau manque de clarté et de précision.

c) Par contre, le thallium, placé par Rabuteau dans la série alcaline, s'écarte, par certains caractères, des métaux qui constituent cette série, et se rapproche du plomb.

d) Rabuteau n'a pas expérimenté avec tous les métaux d'une même série ; ainsi, pour la série alcaline, il a négligé le cæsium. « On peut « seulement présumer, dit il, que ce métal est plus actif que le potas- « sium. »

e) Une autre exception à la *loi de* Rabuteau est constituée par les *métalloïdes monovalents* : le fluor, le chlore, le brome et l'iode. Comparant l'action toxique des fluorures, chlorures, bromures et iodures de potassium et rapprochant ses résultats de ceux qu'avaient obtenus antérieurement Bouchardat et Stuart Cooper (*Annuaire de thérapeutique*, 1847), Rabuteau arrive à cette conclusion : « *L'activité de ces « sels est d'autant plus énergique que le poids atomique du métalloïde « est plus faible.* »

---

(1) Th. Husemann. *Ueber das Rabuteau'sche Gesetz der toxichen Wirkung.* In *Gœtting Nachricht.* 24 fév. 1875. Résumé in *Revue sciences Médicales.* 1876, t. VII, p. 543.

C'est précisément l'inverse de ce qui, suivant Rabuteau lui-même, a lieu pour les autres métalloïdes.

f) Mais, le défaut capital du travail de Rabuteau consiste dans les imperfections de la technique qu'il a suivie dans ses recherches.

Pour juger l'action toxique d'un corps, Rabuteau le fait dissoudre dans l'eau et l'introduit dans l'organisme d'animaux différents (chiens, chats, lapins, grenouilles), par des voies diverses : estomac, trachée, rectum, ou, enfin, directement dans le sang, en l'injectant dans une veine périphérique.

L'absorption du poison est plus ou moins rapide et plus ou moins parfaite, selon la voie suivie ; de plus, son action varie avec l'espèce, la taille et le poids de l'animal sur lequel on expérimente. Or, Rabuteau paraît avoir négligé de tenir compte de toutes ces conditions.

En outre, il distribue aux divers animaux des *doses quelconques* et à des dilutions fantaisistes ; ainsi, il fait avaler à un chien 0,50 gr. de fluorure de potassium, dissous dans 10 centimètres cubes d'eau ; à un lapin, il en donne 1 gramme dissous dans 25 centimètres cubes d'eau ; enfin, à une grenouille, 0 gr. 05 de la même substance sans indiquer la quantité du dissolvant. A un chat, il donne, par la gueule, 0 gr. 06 de fluorure de sodium, dissous dans 10 centimètres cubes d'eau ; à un lapin, il fait avaler 0 gr. 25 de fluorure de sodium, dissous dans 6 c. c. 50 d'eau ; il injecte, enfin, dans le sang veineux d'un chien, 1 gramme de fluorure de sodium, dissous dans 40 centimètres cubes d'eau.

g) On peut enfin reprocher à Rabuteau de ne tenir aucun compte du fait, bien établi, que *chaque poison localise son action sur un tissu déterminé*. Il est évident que, dans ces conditions, toute *comparaison* entre les diverses substances toxiques devient impossible, surtout si l'on expérimente sur des animaux supérieurs.

Les mêmes reproches sont à adresser au travail de J. Blake (1). Cet auteur recherche « les effets qui sont produits par l'introduction de « substances inorganiques dans le sang des animaux vivants » et confirme les résultats de Rabuteau.

---

(1) J. Bake. Sur le rapport entre l'isomorphisme, les poids atomiques et la toxicité comparée des sels métalliques. *C. R., Acad. Sciences*, 1882, 1er semestre, p. 1.055.

Il est donc difficile, sinon impossible, de tirer des conclusions quelque peu précises des recherches de RABUTEAU et de BLAKE.

Il existe encore d'autres travaux sur la toxicité des sels des métaux alcalins; mais, dans la plupart de ces expériences, comme le fait remarquer M. CH. RICHET, « on a négligé d'établir quelle est, par rap« port au poids de l'animal, la *dose toxique limite* de métal injecté. « De plus, on n'a pas toujours expérimenté avec des sels ayant un « même radical acide, de sorte que les résultats ne sont pas exacte« ment comparables ».

Enfin — et c'est là un reproche grave dont sont passibles toutes ces expériences — elles ont été faites sur des animaux supérieurs.

Nous nous contenterons donc d'énumérer ces recherches, d'après l'article de M. RICHET (1):

II. — RECHERCHES DE M. CHARLES RICHET

Frappé des nombreuses exceptions que présente la *loi de* RABUTEAU, M. RICHET entreprit des recherches dans le but de la contrôler. « Par des méthodes un peu différentes de celles qu'ont employées

---

(1) CH RICHET. Action physiol. comparée des métaux alcalins *Travaux de laboratoire*, 1893, pp. 402 et suiv.

RABUTEAU. *Traité élémentaire de chimie médicale* 1re partie, p. 412.

IDEM. *Eléments de chimie médicale*, p. 409.

IDEM. *Eléments de toxicologie*, p. 293.

IDEM. *Mem Soc. Biol.* 1868, p. 24.

VALENTIN. *Zeistschrift für Biologie*, t XIV. p. 320, d'après la *Revue des sciences méd.* t. XIII, p. 129.

ROMIER et CORVISART, cités par BORDIER, *Journal de thérap.* 1878, t. V. p. 100.

CHARCOT, cité dans l'article « Lithium » du *Dictionnaire encyclop des sc méd.*

RUNGE. *Archiv. fur exp. Pathologie*, t. X, p. 341.

GRANDEAU. Expériences sur l'action physiologique des sels de potassium, de sodium et de rubidium. *Journal de l'anat. et de la physiol.* 1867, pp. 378 et 380.

RINGER et MURRELL. Action of potash salts. *Journal of physiol.* t. I, no 1, p. 84.

AUBERT et DEHN Ueber die Wirkung des Kafees. *Pflugers Archiv*, t. IX. p. 118.

FALCK. Ein Beitrag zur Physiologie der Chlornatriums. *Arch. Virchow*, t. LVI, p. 315.

« les divers physiologistes cités plus haut (Blake, Husemann), j'ai « montré, dit-il, que la loi de Rabuteau souffre de telles exceptions « et si nombreuses, qu'on ne peut lui donner le nom de loi... »

Le travail de M. Richet est, sans contredit, le plus important qui ait été fait sur la question qui nous occupe. Ses recherches peuvent être groupées sous quatre chefs :

a Dans une première série d'expériences, il étudie comparativement l'action des diverses substances toxiques, en faisant vivre des poissons dans des solutions salines, plus ou moins concentrées ;

b Dans une seconde série, il observe l'action locale de ces mêmes solutions sur le cœur de la grenouille ;

c Dans une troisième série, il recherche l'influence des poisons sur l'agent de la fermentation lactique ;

d Enfin, dans une quatrième série, il étudie l'action physiologique de quelques sels de métaux alcalins, injectés dans le tissu sous-cutané, chez divers animaux (limaçons, écrevisses, poissons, tortues, grenouilles, pigeons, cobayes, lapins et chiens).

Toutes ces recherches sont réunies, revues et corrigées dans un article sur : *L'action physiologique comparée des métaux alcalins* (*Travaux de laboratoire*, Paris 1893) (1).

A. — Vie des poissons dans les milieux toxiques.

Méthode. — Ces expériences « consistent à placer un poisson dans « une quantité d'eau de mer suffisante pour fournir l'oxygène néces- « saire à la respiration de l'animal, et à mettre dans cette eau une « quantité connue de telle ou telle matière saline... »

---

(1) Voir aussi sur le même sujet :

Ch. Richet. *C. R. Acad. Sciences*. 13 mars 1882, t. XCIV, p. 742 et 29 oct. 1883, t. XCVII, p. 1004.

Idem. *Arch. de physiol.* 2e série, 1882, t. X., pp. 145-174 et pp. 366-367.

Idem. *Bull. Soc. Biol.* 20 mai 1882, pp. 363-366 et 3 juin 1882, p. 397.

Idem. Toxicité des sels de rubidium. *C. R. Acad. Sciences*. 5 et 26 oct. 1885, t. CI, pp. 667 et 707.

Idem. Action physiologique des sels alcalins. *Arch. physiol.* 1886, 3e série, t. VII, pp. 101 et 150.

Idem. De la toxicité comparée des différents métaux. *C. R. Acad. Sciences*, 24 oct. 1881, t. XCIII, p. 469.

Idem. Article « Alcalins » dans *Dict. Physiologie*, Paris, 1898.

« On peut garder en vie, pendant un temps indéfini, c'est-à-dire « plus de quinze jours, des *girelles* et des *serrans*, ne pesant pas plus « de 50 grammes, dans un cristallisoir contenant 2, 3 ou 4 litres d'eau « de mer... »

« Si, au contraire, l'animal est placé dans une eau *intoxiquée*, il « meurt au bout d'un temps variable. »

« Il fallait évidemment choisir un *critérium* arbitraire pour déter- « miner la limite d'action de la substance employée. »

« Nous dirons donc qu'une solution dans laquelle un poisson peut « vivre plus de quarante-huit heures *n'est pas toxique*. Inversement, « une solution dans laquelle un poisson ne peut pas vivre quarante- « huit heures, nous la considérons comme toxique. »

Résultats. — Les résultats de ces expériences peuvent être résumés dans le tableau suivant :

	Limite de toxicité	Poids atomique
Na	26	23
Li	0.25	7
K	0.20	39
AzH⁴	0.064	18

Ces résultats conduisent à la conclusion que : « Il n'y a pas de relation absolue entre la toxicité de ces métaux et leur poids atomique. »

Critique.

La méthode suivie par M. Richet est passible d'objections multiples qui font que ses résultats incontestables « comme le sont toujours les faits » ne peuvent pas entrer en ligne de compte dans la question qui nous occupe.

a) L'auteur n'a pas une connaissance exacte et précise de la constitution chimique du milieu (eau de mer), dans lequel il fait vivre les poissons, ni de la nature et des proportions des diverses substances qui s'y trouvent naturellement contenues. Ainsi, il est obligé d'ajouter

aux chiffres, résultant de ses expériences sur le chlorure de sodium et le chlorure de potassium, des nombres très approximatifs représentant la quantité de ces matières qu'il suppose dissoute dans l'eau de mer.

b) Les diverses substances que M. Richet compare entre elles sont-elles également absorbées ?

Ces substances n'ont-elles pas une action locale sur l'épithélium des branchies et, dans ce cas, agissent-elles toutes de la même façon ? Voilà autant de questions qui n'ont pas reçu de réponse satisfaisante.

c) En admettant même que ces substances fussent également absorbées et qu'elles n'eussent pas d'action locale sur les branchies, il reste à se demander si, *après leur pénétration dans le sang, elles localisent toutes leur action sur le même tissu ?* C'est là, en effet, une condition *sine qua non* d'une étude comparative.

Les faits paraissent prouver le contraire, et M. Richet fait remarquer lui-même que « les sels ammoniacaux, placés dans les milieux « où respirent les poissons déterminent de violentes convulsions. « Aucun autre sel métallique ne provoque de pareils phénomènes ».

Ces objections sont capitales ; elles suffisent, croyons-nous, à rendre inacceptables les conclusions de M. Ch. Richet.

B. — Expériences sur le cœur de la grenouille

Méthode. — « Puisque l'on peut, dans une certaine mesure, identi- « fier l'action locale d'une substance à une action toxique générale », dit M. Richet, « il m'a paru utile d'étudier l'action locale des divers « sels métalliques sur le cœur de la grenouille. »

« *La cessation du mouvement indique qu'il a été intoxiqué ; la « continuation du mouvement indique que sa vitalité n'a pas été « atteinte.* »

« Voici comment j'ai procédé : le cœur d'une grenouille étant mis à « nu, je fais tomber sur le ventricule 4 gouttes d'une solution d'un « chlorure métallique ; si le cœur, au bout d'un quart d'heure, a con- « tinué à se contracter, je recommence la même opération. Si, au « bout d'un quart d'heure encore, à 12 h. 30, je suppose, le cœur « continue à battre, je remets de nouveau 4 gouttes de la même solu- « tion ; et, à 12 h 45, encore 4 gouttes. A 1 heure, c'est à-dire une

« heure après le début de l'expérience, je lave le cœur avec quelques « gouttes d'eau froide, de manière à enlever complètement toutes « traces de substance toxique ; et j'attends encore une heure pour « conclure relativement à l'action du sel métallique. C'est là le *crité-* « *rium* arbitraire que j'ai adopté. Si, dans les conditions que je viens « d'indiquer, c'est-à-dire deux heures après le début de l'expérience, « le cœur ne donne plus de battements spontanés, j'en conclus que la « solution métallique n'est pas toxique. »

« On peut ainsi arriver à comparer la toxicité des divers chlorures « métalliques..... »

« Assurément, ces expériences n'indiquent rien d'absolu sur l'ac- « tion des sels. »

« Mais ce qui ne donne rien d'absolu peut cependant permettre « des comparaisons utiles, et c'est ainsi que je puis comparer l'*action* « *des chlorures des principaux métaux alcalins sur la fibre muscu-* « *laire cardiaque.* »

Résultats. — Les résultats de ces expériences peuvent être résumés dans le tableau suivant :

	Limite de toxicité	Poids atomique
Na	104	23
Cae	109	133
Rb	43	85
Li	27	7
K	26	39
AzH^4	25	18

Ces résultats conduisent à la conclusion que : « si nous comparons « ces doses toxiques limites aux poids atomiques de ces divers métaux, « nous pouvons constater que la loi de Rabuteau n'est pas appli- « cable. »

Critique.

La méthode suivie par M. le Professeur Richet est passible d'objections sérieuses.

a) On ne sait pas d'une façon précise sur quel tissu agissent les substances que l'on expérimente. M. Richet prétend, il est vrai, comparer leur action « *sur la fibre musculaire cardiaque* » ; mais, cette action est peu probable, car les solutions qu'il emploie ne *viennent pas au contact des fibres musculaires*, mais tombent sur une membrane sérieuse, le *péricade*, capable d'absorption. Et cette objection est d'autant plus fondée, que M. Richet lui-même constate que, avec une certaine dose de chlorhydrate d'ammoniaque ou de chlorure de magnésium, « le cœur n'est pas empoisonné, et, cependant, « la substance toxique, absorbée par le cœur, a passé dans la circu- « lation et produit une intoxication générale ».

b) S'il en est ainsi, peut-on nous dire si les sels employés par M. Richet, après avoir pénétré dans le sang, agissent, *tous*, sur le même tissu ? C'est là, en effet, une condition absolument indispensable pour que leur action puisse être comparable.

Sans insister sur d'autres défauts, de moindre importance, et ils sont nombreux, de cette méthode, les objections précédentes nous paraissent suffisantes pour que nous ne tenions pas compte des résultats des expériences faites dans ces conditions.

C. — Action des métaux alcalins sur la fermentation lactique.

Méthode. — « Pour donner à l'étude toxicologique de ces sels, la « plus grande généralité possible » dit M. Richet, « j'ai voulu ex- « périmenter, non plus sur des êtres supérieurs, très complexes, mais « sur des organismes inférieurs, à savoir sur des végétaux microsco- « piques qui constituent les ferments figurés. »

« J'ai choisi, à cet effet, le ferment lactique. Pour faire ces expé- « riences il suffit de faire fermenter du lait, en ajoutant au lait des « quantités variables de l'un ou l'autre des chloruras alcalins.. »

« On peut suposer que, plus l'acide lactique a été formé en « grande quantité, plus l'activité du ferment a été grande. Nous « avons donc un moyen simple pour apprécier l'action de tel ou tel « milieu, de tel ou tel agent sur la vitalité du ferment lactique : c'est « de doser la quantité d'acide qui a été formée, comparativement à « une certaine quantité de lait non altéré, pris comme témoin. »

Des matras, ayant une forme analogue, contenant une même quantité de lait de même provenance, ont été placés dans une même étuve (à 35°). pendant un même temps (24-48 heures et 8 jours).

Le dosage de l'acide lactique a été fait à l'aide d'une solution alcoolique de phtaléine du phénol.

Si l'on construit les courbes graphiques fournies par les expériences (l'ordonnée horizontale indiquant la quantité de métal, et l'ordonnée verticale, l'acidité), « on trouve pour les trois chlorures métal-« liques trois courbes qui ont à peu près la même forme, mais dont la « chute est inégalement rapide. Avec le lithium la courbe descend « très vite ; elle descend avec une très grande lenteur pour le potas-« sium ».

« Si l'on prend une *mesure arbitraire*, comme par exemple le « *moment où la quantité d'acide lactique formé dans les tubes salés* « *est égale à la moitié de l'acide lactique formé dans les tubes* « *témoins*, on aura ainsi un critérium simple pour apprécier l'in-« fluence de la quantité de sel sur l'activité physiologique du fer-« ment. »

Résultats.— « En résumé, il ressort de ces faits que la dose toxique « du métal, c'est-à-dire la quantité nécessaire pour diminuer de moitié « l'activité de la fermentation est, en chiffres ronds, de :

« 4 grammes pour le lithium ;

« 20 grammes pour le sodium ;

« 40 grammes pour le potassium ».

Ces résultats conduisent M. Richet à conclure que « le sodium « est deux fois plus actif que le potassium et cinq fois moins actif que « le lithium.

« C'est absolumant le contraire de ce que l'on aurait constaté si « la loi indiquée par Rabuteau pouvait se vérifier »

Critique.

La méthode suivie par M. Richet dans cette série d'expériences échappe à toutes les objections sérieuses dont sont passibles ses trois autres séries d'expériences. Aussi, ses résultats sont-ils, cette fois, inattaquables et auraient pu le conduire à l'établissement d'une loi, si le critérium de la dose toxique avait été plus précis.

Malheureusement, M. Richet, qui n'a entrepris ces expériences que « pour donner à l'étude toxicologique de ces sels la plus grande « généralité possible », n'a pas su apprécier l'excellence de sa méthode et n'en a pas tiré tous les profits qu'elle aurait pu lui fournir.

« Sur les tissus animaux, nous trouvons », dit M. Richet, « le « lithium aussi toxique que le potassium, le potassium plus toxique

« que le sodium ». Ayant constaté une différence d'action des trois métaux alcalins, suivant qu'ils agissent sur des animaux supérieurs ou sur des êtres inférieurs, M. Richet se contente d'attribuer ce fait à une différence dans la constitution du protoplasma dans les deux cas. « La matière « albuminoïde du protoplasma de la cellule nerveuse », dit-il, « n'est « certainement pas identique à la matière albuminoïde du protoplasma « d'une cellule végétale. Quoi d'étonnant que telle substance qui se « combine au protoplasma nerveux, et par conséquent paralyse l'acti- « vité de la cellule nerveuse, ne puisse se combiner au protoplasma « végétal et soit alors incapable d'effectuer la même action toxique ?

« Il résulte de ces considérations, dont les expériences ci-dessus « sont la preuve *à posteriori, que les différences chimiques des divers « protoplasmes expliquent la diversité des actions toxiques.* »

Nous arrivons maintenant à la partie la plus importante du travail de M. Richet, celle qui l'a conduit à établir les lois qui portent son nom.

D. — **Action toxique des sels des métaux alcalins sur divers animaux** (Lois de Charles Richet).

Méthode. — L'auteur se propose d'étudier la toxicité comparée des chlorures, bromures et iodures de lithium, potassium et rubidium. Il injecte les solutions de ces sels, tantôt et le plus souvent dans le tissu sous-cutané, chez divers animaux (poissons, tortues, grenouilles, pigeons, cobayes, lapins, chiens, écrevisses et limaçons) et cherche à déterminer la dose mortelle minima, c'est-à-dire la dose la plus faible capable de déterminer la mort. Cette dose servira de critérium dans la comparaison de la toxicité des sels en expérience.

Résultats. — Les résultats de ces expériences sont résumés dans le tableau suivant (tableau IV et VI de M. Richet, p. 460).

Doses mortelles minima (1)

	LiCl	*KCl*	*RbCl*	Moyennes
Limaçons ...	0.104	0.620	1.800	0.841
Ecrevisses ..	0.055	0.280	0.400	0.245
Poissons ...	0 090	0.450	0.720	0.420
Tortues	0.135	0.480	1 030	0.548
Grenouilles ..	0.145	0.500	0.990	0 545
Pigeons	0.084	0.520	1.100	0.568
Cobayes....	0.100	0.550	0 050	0.566
Lapins	0.087	»	1.090	»
	0.100	0.486	1.022	0.533
	LiBr	*KBr*	*RbBr*	
Poissons	0.120	0.590	0.930	0.547
Pigeons	0.060	0.410	0.590	0.353
Cobay s.....	0.112	0.400	0.620	0.376
	0 097	0.466	0.732	0.425
	LiI	*KI*	*RbI*	
Poissons . ..	0.105	0.500	0.840	0.482
Pigeons	0.048	0.230	0.500	0.239
Cobayes.....	0.100	0.380	0 690	0.390
	0.084	0.370	0 677	0.377

(1) Les chiffres de ce tableau et des suivants « se rapportent, non au poids du sel, mais au *poids du métal* » contenu dans le sel et à 1 kilogramme du poids de l'animal.

Ce tableau est résumé dans le suivant qui a trait seulement aux pigeons, poissons et cobayes (tableau XI de M. Richet, p. 470).

Doses mortelles

	Poids de métal	Poids du sel	Poids moyen du métal	Poids moyen du sel
Rb Cl	0.957	1.35		
Rb Br	0.713	1.35	0.782	1.46
Rb I	0.677	1.69		
K Cl	0.507	0.96		
K Br	0.466	1.41	0.447	1.32
K I	0.370	1.59		
Li Cl	0.091	0.54		
Li Br	0.097	1.20	0.091	1.11
L I	0.084	1.59		

« Par conséquent, conclut M. Richet, le rubidium est moins toxique « que le potassium, et le potassium moins toxique que le lithium, « et cela dans des proportions considérables puisqu'il faut huit fois « plus de rubidium que de lithium pour obtenir le même effet mortel. »

« Ainsi la loi de Rabuteau, telle qu'il l'a formulée, est manifestement « erronée, au moins pour les chlorures alcalins. »

« Mais, ajoute M. Richet, il est possible de pousser plus loin l'ana- « lyse de ces faits de toxicologie.

« En effet, on peut supposer, *à priori*, que les substances toxiques « agissent chimiquement sur l'organisme et, alors, leur action doit être « proportionnelle, non à leur poids absolu, mais à leur poids molécu- « laire. »

«... Ainsi des doses également efficaces devront être proportion- « nelles aux poids moléculaires. »

« Nous allons, dit-il, faire cette application aux doses mortelles « minima, afin de chercher si, à ce point de vue, il n'y aurait pas « identité d'action entre les divers sels métalliques. »

Doses mortelles moléculaires minima

(Tableau XII de M. Richet, p. 472)

	LiCl	KCl	RbCl	Moyennes
Poissons ..	0.0126	0 0115	0.0085	0.0109
Tortues ...	0.0193	0.0123	0.0121	0.0146
Grenouilles	0.0207	0 0129	0.0109	0.0148
Pigeons ...	0 0120	0.0133	0.0129	0 0127
Cobayes ...	0.0147	0 0141	0.0123	0.0137
Lapins	0.0124	»	0.0128	0.0126
	0.0152	0.0128	0.0116	0.0132
	LiBr	KBr	RbBr	
Poissons ..	0.0171	0.0151	0.0109	0 0144
Pigeons ...	0.0086	0.0104	0.0070	0.0087
Cobayes...	0 0160	0.0103	0.0073	0.0112
	0.0139	0.0119	0.0084	0 0114
	LiI	KI	RbI	
Poissons ..	0 0150	0.0128	0 0098	0.0125
Pigeons ...	0.0069	0.0059	0.0059	0.0062
Cobayes...	0.0143	0.0100	0.0081	0.0104
	0.0121	0.0095	0.0079	0.0097

« Pour faire ce calcul, nous avons simplement divisé les poids indiqués précédemment, par le poids atomique du métal en ques-« tion. Ainsi la dose de 0.100, étant donnée comme limite pour le « lithium, devient $\frac{0.100}{7}$, soit 0 0143, etc.»

En s'appuyant sur ce tableau, M. Richet formule les lois suivantes :

Premiere loi. — *Pour des substances chimiques similaires, les doses toxiques sont à peu près proportionnelles au poids moléculaire, non au poids absolu.*

« En effet », dit M. Richet, on voit que l'identité est vraiment « remarquable entre ces divers sels métalliques toxiques, si l'on « n'envisage que leurs poids moléculaires. Ainsi, la dose mortelle de « lithium et la dose mortelle de rubidium, chez les lapins, sont exac- « tement proportionnelles au poids moléculaire (0.0124 et 0.0128.1

« Mais, ajoute-t-il, quelle que soit l'identité de ces divers sels « métalliques, il n'en reste pas moins des différences notables dans la « toxité des métaux alcalins, même à molécule égale. »

Il résulte des moyennes du tableau précédent que : « toujours la « molécule du sel de lithium a été *moins toxique* que la molécule du « sel de potassium ; toujours la molécule du sel de potassium a été « *moins toxique* que la molécule du sel de rubidium. » Et ce fait lui permet de formuler une autre loi.

Deuxième loi.— *Pour des poids moléculaires égaux, les métaux alcalins sont d'autant plus toxiques que leur poids atomique est plus élevé.*

« Sur le même tableau : « en comparant les chlorures, les bromures et les iodures, on trouve que les chlorures sont moins toxiques que les bromures, et les bromures moins que les iodures. » D'où la loi suivante :

Troisième loi.— *A poids moléculaire égal, le chlore, le brome et l'iode combinés aux métaux alcalins sont à peu près également toxiques, mais ils le sont d'autant plus que leur poids atomique est plus élevé.*

Critique

Nous passerons successivement en revue la méthode, les résultats et les conclusions de cette dernière partie du travail de M. Ch. Richet.

a) L'auteur reconnaît qu'il a deux difficultés à surmonter : « La « première « dit-il, « c'est la *connaissance exacte du poids de l'ani-* « *mal*, la seconde, plus sérieuse encore c'est *l'absorption* plus ou « moins rapide de la substance injectée. »

En ce qui concerne la *connaissance du poids exact de l'animal*, faisons remarquer que M. Richet ne tient aucun compte de la quantité totale du sang et de la lymphe des animaux sur lesquels il expérimentait, quantités qui doivent jouer, dans certains cas, ainsi que nos expériences permettent de le soupçonner, un rôle important dans les phénomènes d'intoxication. Mais, s'il est vrai que : « l'on ne peut « pour ainsi dire jamais apprécier avec rigueur le poids réel d'un ani- « mal, et que le poids est essentiellement changeant, suivant que l'a- nimal a mangé ou non, uriné ou non », il est non moins vrai que la détermination exacte de la quantité totale du sang et de la lymphe d'un animal présente des difficultés encore plus considérables.

On voit par là combien est défectueux le choix d'animaux supérieurs comme sujets de ces sortes d'expériences qui, pour être probantes, doivent atteindre un haut degré de précision.

b) Mais, c'est surtout l'examen du mode *d'absorption du poison* qui met en évidence les imperfections de la méthode employée par M. Richet. L'éminent Professeur ne l'a pas ignoré ; il s'exprime ainsi à ce sujet :

« Ce qui rend les conclusions générales bien incertaines, c'est la « rapidité essentiellement variable de la pénétration du poison dans « l'organisme. »

« Je suppose que l'injection soit faite dans le tissu cellulaire sous- « cutané. Si l'on a rencontré une grosse veine, la pénétration de « l'injection sera très rapide et les effets toxiques presque immédiats. « Au contraire, dans certains cas, la pénétration se fera avec lenteur et « au fur à mesure que le poison sera absorbé, il sera éliminé par les « reins. Chez les animaux à sang froid, l'absorption se fait bien plus « rapidement que chez les mammifères et les oiseaux, dont le tissu « cellulaire dense est moins apte à une absorption rapide. Chez les « invertébrés, l'absorption se fait plus vite encore, par suite de la « disposition du système circulatoire qui n'est pas endigué dans des « canaux limités... »

« Or, la rapidité de l'absorption joue un rôle considérable dans la « détermination de la dose mortelle. En effet, l'élimination des sels « métalliques est très rapide et, si l'absorption et l'élimination mar- « chent de pair, il n'y aura pas d'empoisonnement... »

« Aussi, ne peut-on comparer d'une manière absolue les injections « sous-cutanées faites chez les mammifères, les animaux à sang froid « et les invertébrés... »

De plus, l'endroit où est faite l'injection n'est pas sans importance ; ainsi : « l'injection sous-cutanée, l'injection intra-veineuse, et l'injection

« stomacale de chlorure de potassium, ont des effets bien différents, « la différence allant presque jusqu'au paradoxe. On ne peut pas tuer « un chien (même en lui liant l'œsophage pour empêcher le vomisse- « ment qui est constant) en lui introduisant du chlorure de potassium « dans l'estomac, tandis qu'une dose extrêmement faible, directement « injectée dans une veine, le tue promptement. » (pp. 445-448).

On voit que M. Richet fait, de sa méthode, une critique sévère, qui aurait dû la lui faire abandonner puisqu'elle ne pouvait le conduire à des *résultats rigoureux*, à des *lois*.

c) Il est aujourd'hui bien établi que, chez les êtres pluricellulaires, les divers agents toxiques localisent leur action de préférence sur tel ou tel élément cellulaire différencié, sur tel ou tel tissu de l'organisme.

Or, bien que M. Richet reconnaisse lui-même que si l'action du chlorure de rubidium est vaguement comparable à celle du chlorure de potassium, celle du chlorure de lithium en est totalement différente (p. 446), il n'en compare pas moins l'action toxique de ces trois chlorures. Dans le même ordre d'idées, M. Richet admet que tous les sels d'un métal alcalin ont une action identique; en d'autres termes, que les chlorures, les bromures et les iodures d'un même métal agissent sur un même tissu (pp. 451 et 453). La pratique médicale vient infirmer ce jugement préconçu, en démontrant que l'action du bromure de potassium diffère, du tout au tout, de l'action de l'iodure du même métal et que, par conséquent, la localisation anatomique de ces agents est absolument différente.

d) Le *critérium* de l'action toxique choisi par M. Richet est la *mort de l'animal*.

Il injecte, sous la peau des animaux, des doses progressivement croissantes et note les doses qui déterminent la mort et celles qui permettent la survie. Une moyenne lui donne la *dose mortelle minima*.

Mais il nous faut remarquer qu'en dehors des erreurs qui résultent de l'absorption plus ou moins rapide et plus ou moins parfaite du poison, ce critérium, la mort de l'animal, est encore passible d'une sérieuse objection.

Les divers sels, localisant leur action sur des tissus spéciaux, produisent la mort par des mécanismes différents: syncope, asphyxie, arrêt du cœur, affaiblissement progressif du système nerveux moteur. Les diverses façons de mourir ne sont pas comparables entre elles; à plus forte raison, les doses de poison qui les produisent ne le sont pas non plus et les conclusions basées sur ces doses sont évidemment entachées d'erreurs.

Cela est d'autant plus vrai, que les animaux de même espèce résistent plus ou moins bien à une dose donnée de poison. L'âge, les maladies, certaines conditions physiologiques (digestion, fatigue) influent beaucoup sur les effets toxiques.

Enfin, c'est sur un seul et même animal que les expériences devraient être faites, et la chose est impossible. On voit que nombreux sont les défauts du critérium choisi par M. Richet.

Nous passons maintenant à l'examen des *résultats* obtenus par M. Richet et de l'interprétation qu'il en donne.

a M. Richet *expérimente avec des sels et tire des conclusions sur la toxicité des métaux correspondant à ces sels.*

Procéder ainsi, il nous semble que c'est agir à la façon de celui qui expérimenterait avec de l'eau et tirerait des conclusions sur l'hydrogène.

« Tous les chiffres qui seront donnés se rapportent, non au « poids du sel, mais au poids du métal », dit M. Richet.

Or, M. Richet aurait, à la rigueur, pu être autorisé à éliminer le poids du métalloïde si ses doses toxiques représentaient exactement des poids moléculaires des sels ; il éliminerait alors, partout, une même quantité. En procédent comme il le fait, M. Richet élimine, de ses doses toxiques des quantités diverses et enlève, de la sorte, toute possibilité de comparaison entre ses résultats. Ainsi, en nous reportant au tableau XI de M. Richet (p. 470 de son mémoire) nous voyons que, pour une même dose toxique (1,59gr.) d'iodure de potassium et d'iodure de lithium, il néglige, dans le premier cas 1,22 gr. d'iode et, dans le second cas, 1,506 gr. d'iode. C'est-à-dire que, pour une même dose d'iodure (1,59 gr.), en passant d'un métal à l'autre, alors qu'il n'a pas même le droit de négliger des quantités égales d'iode, il laisse de côté, dans un cas, 0,286 gr. d'iode e plus que dans l'autre.

b) M. Richet se sert de ses *moyennes* de façon singulière. Non seulement ses *doses toxiques* sont des moyennes, mais de ces moyennes, considérées chez les poissons, les pigeons et les cobayes, il déduit une autre moyenne qui représenterait la dose toxique pour ces trois espèces d'animaux *à la fois* (?)

Et il va encore plus loin car, de ces dernières moyennes, il déduit une nouvelle moyenne qui représente, pour les trois sels (chlorure, bromure et iodure) de potassium, de rubidium et de lithium, une dose toxique moyenne qui agirait à la fois sur des poissons et des pigeons et

des cobayes (Tableaux IV, VI, VII, VIII et XI, pp. 460.461 et p. 470 du mémoire de M. Richet.

C'est sur des chiffres ainsi obtenus que M. Richet se base pour établir ses soi-disantes lois qui ne correspondent à rien de réel.

c Mais, même en admettant que M. Richet ait eu le droit de négliger dans ses doses toxiques, le poids du métalloïde, et même en admettant que ses moyennes aient une signification réelle, il ressort de l'examen attentif de son mémoire qu'il n'était pas autorisé, par les résultats obtenus, à tirer les conclusions qu'il a formulées.

En effet, il écrit : « On peut supposer, *à priori*, que les substances « toxiques agissent chimiquement sur l'organisme et alors leur action « doit être proportionnelle, non à leur poids absolu, mais à leur poids « moléculaire. »

Pour vérifier cette supposition, M. Richet calcule le rapport $\frac{t}{p}$ de la dose toxique t (de chaque métal, pour chaque animal) au poids atomique p de ce métal.

C'est avec les différentes valeurs $\frac{t}{p}$, qu'il désigne sous le nom de *doses mortelles moléculaires minima*, que M. Richet forme son tableau XII (p. 472) (1).

Il étudie ce tableau et il écrit (p.473): « l'identité est vraiment re- « marquable entre ces divers sels métalliques toxiques, si l'on n'envi- « sage que leurs poids moléculaires. Ainsi, la dose mortelle de lithium « et la dose mortelle de rubidium chez les lapins sont exactement pro- « portionnelles au poids moléculaire (0.0124 et 0,0128) . » (*sic.*)

M. Richet généralise trop les résultats qu'il a obtenus, pour le lithium et le rubidium, chez le lapin. Il aurait raison de dire que : « l'i- « dentité est remarquable entre les divers sels métalliques toxiques », si les différents rapports $\frac{t}{p}$, qu'il a calculés et qui forment son tableau XII, oscillaient autour de *0,0124* et de *0,0128*. Mais, il n'en est pas ainsi. Le rapport $\frac{t}{p}$ pour le chlorure de lithium, chez les gre-

---

(1) Exemples : Dose mortelle minima de lithium chez le lapin : $t = 0{,}087$.

Le rapport $\frac{t}{p} = \frac{0{,}087}{7} = 0{,}0124$.

Dose mortelle minima du rubidium, chez le lapin $t = 1{,}090$.

Le rapport $\frac{t}{p} = \frac{1{,}090}{85} = 0{,}0128$.

nouilles, vaut : 0,0207. Le rapport $\frac{t}{p}$ pour l'iodure de rubidium, chez les pigeons, vaut : 0,0059, c'est-à-dire à peine le tiers de 0,0207 (qui est 0,006).

M. Richet le constate lui-même, paragraphe 4°, page 474. Le rapport $\frac{t}{p}$ n'est pas une constante, puisqu'il varie entre 1 et 3.

M. Richet ne peut donc pas écrire que : « *les substances chimiques* « *similaires agissent sur l'organisme proportionnellement..... à* « *leurs poids moléculaires* » (p. 474). D'ailleurs, il énonce ainsi sa première loi (p. 476) :

« Pour des substances chimiques similaires, les doses toxiques sont « *à peu près* proportionnelles au poids moléculaire, non au poids absolu. »

Or, cet *à peu près* est exprimé par un rapport qui varie de 1 à 3.

Et, par suite, quelle valeur peut avoir la conclusion que M. Richet tire de cette loi « conclusion qui est de la plus haute importance, « c'est que les poisons agissent *chimiquement* à la manière des subs- « tances chimiques » ? (p. 475).

D'ailleurs, nos recherches prouvent que l'action physique des substances chimiques n'est pas négligeable, dans tous les cas.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I

FAITS EXPÉRIMENTAUX

Nous rapportons ici, sous forme de tableaux, les résultats de quelques-unes de nos expériences, résultats qui ont toujours été d'une constance et d'une précision remarquables.

Chacun de ces tableaux comprend six colonnes verticales :

La première est celle des numéros d'ordre des tubes de culture ;

La seconde indique la quantité d'eau distillée contenue dans chaque tube ;

La troisième, la quantité de levure ;

La quatrième, la quantité de glucose ;

La cinquième, la quantité de sel ;

Dans la sixième, les tubes où le dégagement d'acide carbonique n'a pas eu lieu sont marqués par un o (zéro).

Chaque expérience contient trois sortes de tubes :

1° Des tubes pour l'expérience proprement dite ;

2° Des *tubes témoins* qui renferment de l'eau, de la levure et

du glucose, dans les mêmes proportions que les précédents, mais d'où le sel métallique est absent ;

3° Des *tubes de contrôle* qui renferment un sel différent du sel en expérience. Comme sel de comparaison nous avons choisi le chlorure de sodium. Ces tubes permettent de contrôler l'identité de la réaction de la levure dans toutes les expériences. Ils doivent toujours donner la même dose limite (0,9 gr.) pour que les expériences soient comparables.

Article Premier. — Chlorure de Sodium

Expérience I

Tubes	Eau distillée	Levure	Glucose	NaCl	CO^2
1	10 cc.	0.05 gr.	0.05 gr	1 gr.	0
2	»	»	»	1 »	0
3	»	»	»	1 »	0
4	»	»	»	0.50 »	dégagement
5	»	»	»	0.50 »	»
6	»	»	»	0.50 »	»
7	»	»	»	0.25 »	»
8	»	»	»	0.25 »	»
9	»	»	»	0.25 »	»
10	»	»	»	0.05 »	»
11	»	»	»	0.05 »	»
12	»	»	»	0.05 »	»
13 (témoin)	»	»	»	0	»
14 »	»	»	»	0	»

Expérience II

Tubes	Eau	Levure	Glucose	NaCl	CO^2
1	10 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	1.10 gr	0
2	»	»	»	1.10 »	0
3	»	»	»	1 »	0
4	»	»	»	1 »	0
5	»	»	»	0.9 »	Dégagement,
6	»	»	»	0.9 »	»
7	»	»	»	0.8 »	»
8	»	»	»	0.8 »	»
9	»	»	»	0.7 7	»
10	»	»	»	0.7 »	»
11	»	»	»	0.6 »	»
12	»	»	»	0.6 »	»
13	»	»	»	0.5 »	»
14	»	»	«	0.5 »	»
15 (témoin)	»	»	»	0	»
16 »	»	»	»	0	»

Expérience III

Tubes	Eau	Levure	Glucose	NaCl	CO^2
1	10 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	1 gr.	0
2	»	»	»	1 »	0
3	»	»	»	1 »	0
4	»	»	»	0.9 »	0
5	»	»	»	0.9 »	0
6	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
7	»	»	»	0.8 »	»
8	»	«	»	0.8 »	»
9	»	»	»	0.8 »	»
10	»	»	»	0.7 »	»
11	»	»	»	0.7 »	»
12	»	»	»	0.7 »	»
13 (témoin)	»	»	»	0	»
14 »	»	»	»	0	»

Conclusion. — Dans la première expérience, la *dose limite* de chlorure de sodium est comprise entre 0,50 gr. et 1 gramme. Dans l'expérience suivante, destinée à préciser davantage ce résultat, la *dose limite* est de 0,9 gr. pour 10 centimètres cubes d'eau distillée. Les résultats de la troisième expérience viennent confirmer pleinement cette conclusion, en montrant que, si avec cette dose il y a ordinairement dégagement d'acide carbonique, parfois ce dégagement n'a pas lieu. Or, c'est là, par définition, le caractère de la dose limite.

Art. h. — Chlorure d'Ammonium

Expérience IV

Tubes	Eau	Levure	Glucose	AzH^4Cl	CO^2
1	10 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	1 25 gr.	0
2	»	»	»	1.25 »	0
3	»	»	»	1 »	0
4	»	»	»	1 »	0
5	»	»	»	0.5 »	Dégagement.
6	»	»	»	0.5 »	»
7	»	»	»	0.25 »	»
8	»	»	»	0.25 »	»
9	»	»	»	0.05 »	»
10	»	»	»	0.05 »	»
11 (témoin)	»	»	»	0	»
12 »	»	»	»	0	»
				NaCl	
13	»	»	»	1 gr.	0
14 »	»	»	»	0.9 »	0
15 »	»	»	»	0.8 »	Dégagement.
16 »	»	»	»	0.7 »	»

Expérience V

Tubes	Eau	Levure	Glucose	AzH^4Cl	CO^2
1	10 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	1 gr.	0
2	»	»	»	1 »	0
3	»	»		0.9 »	0
4	»	»	»	0.9 »	0
5	»	»	»	0.8 »	0
6	»	»	»	0.8 »	Dégagement.
7	»	»	»	0.7 »	»
8	»	»	»	0.7 »	»
9	»	»	»	0.7 »	»
10	»	»	»	0.6 »	»
11	»	»	»	0.6 »	»
12	»	»	»	0.6 »	»
13	»	»	»	0.5 »	»
14	»	»	»	0.5 »	»
15 (témoin)	»	»	»	0	»
				NaCl	»
16 »	»	»	»	1 gr.	0
17 »	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
18 »	»	»	»	0.8 »	»
19 »	»	»	»	0.7 »	»

Conclusion. — La première de ces expériences montre que la *dose limite* de chlorure d'ammonium est comprise entre 0,5 gr. et 1 gramme. La deuxième précise mieux ces résultats et permet d'évaluer approximativement cette dose à 0,8 gr. pour 10 centimètres cubes d'eau distillée.

Art. III. — Chlorure de Potassium

Expérience VI

Tubes	Eau	Levure	Glucose	KCl	CO^2
1	10 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	1.33 gr.	0
2	»	»	»	1.33 »	0
3	»	»	»	1.2 »	0
4	»	»	»	1.2 »	0
5	»	»	»	0.6 »	Dégagement.
6	»	»	»	0.6 »	»
7	»	«	»	0.3 »	»
8	»	»	»	0.3 »	»
9 (témoin)	»	»	»	0	»
10 »	»	»	»	0	»
				NaCl	
11 »	»	»	»	1 gr.	0
12 »	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
13 »	»	»	»	0.8 »	»
14 »	»	»	»	0.7 »	»

Expérience VII

Tubes	Eau	Levure	Glucose	KCl	CO^2
1	10 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	1.33 gr.	0
2	»	»	»	1.33 »	0
3	»	»	»	1.2 »	0
4	»	»	»	1.2 »	0
5	»	»	»	1.2 »	Dégagement
6	»	»	»	1.1 »	»
7	»	»	»	1.1 »	»
8	»	»	»	1.1 »	»
9	»	»	»	1 »	»
10	»	»	»	1 »	»
11	»	»	»	0.9 »	»
12	»	»	»	0.9 »	»
13	»	»	»	0.8 »	»
14	»	»	»	0.8 »	»
15	»	»	»	0.6 »	»
16	»	»	»	0.6 »	»
17 (témoin)	»	»	»	0	»
18 »	»	»	»	0	»
				NaCl	
19 »	»	»	»	1 gr.	0
20 »	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
21 »	»	»	»	0.8 »	»
22 »	»	»	»	0.7 »	»

Conclusion. — La première de ces expériences montre que la *dose limite* de chlorure de potassium est comprise entre 0,6 gr. et 1,2 gr.

L'expérience suivante, destinée à préciser cette dose, montre qu'elle est comprise entre 1,1 gr. et 1,2 gr. Elle est donc, approximativement, de 1,150 gr. pour 10 centimètres cubes d'eau distillée.

Art. IV. — Chlorure de Rubidium

Expérience VIII

Tubes	Eau	Levure	Glucose	RbCl	CO^2
1	10 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	2.5 gr.	0
2	»	»	»	2.5 »	0
3	»	»	»	2 »	0
4	»	»	»	2 »	0
5	»	»	»	1.5 »	Dégagement.
6	»	»	»	1.5 »	»
7	»	»	»	1 »	»
8	»	»	»	1 »	»
9 (témoin)	»	»	»	0	»
				NaCl	
10 »	»	»	»	1 gr.	0
11 »	»	»	»	0 9 »	Dégagement.
12 »	»	»	»	0.8 »	»
13 »	»	»	»	0.7 »	»

Expérience IX

Tubes	Eau	Levure	Glucose	RbCl	CO^2
1	10 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	2 gr.	0
2	»	»	»	2 »	0
3	»	»	»	1.9 »	0
4	»	»	»	1.9 »	Dégagement.
5	»	»	»	1.8 »	»
6	»	»	»	1.8 »	»
7	»	»	»	1.8 »	»
8	»	»	»	1 7 »	»
9	»	»	»	1.7 »	«
10	»	»	»	1.6 »	»
11	»	»	»	1.6 .	»
12	»	»	»	1.5 »	»
13	»	»	»	1.5 »	»
14	»	»	»	1.5 »	»
15 (témoin)	»	»	»	0	»
				NaCl	
16 »	»	»	»	1 »	0
17 »	»	»	»	0.9 »	0
18 »	»	»	«	0.8 »	Dégagement.
19 »	»	»	»	0.7 »	»

Conclusion. — La première de ces expériences montre que la *dose limite* se trouve entre 1,5 gr. et 2 grammes. La deuxième, précisant ces résultats, permet d'évaluer approximativement cette dose à 1,9 pour 10 centimètres cubes d'eau distillée.

Ces expériences ont été faites avec un sel chimiquement pur. Avec le chlorure de rubidium de provenance allemande (T. Schuchardt), la dose limite a été de 1,8 gr.; mais ce sel était manifestement impur. Avec le sel de la maison Poulenc, les résultats ont été quelque peu différents. Un très faible dégagement gazeux existait, au troisième jour, dans des tubes renfermant 1,9 gr., 2 grammes et même 2 gr. 10 de chlorure de rubidium. Mais,

ce dégagement consistait à peine en quelques bulles de gaz, de sorte que, la dose limite a toujours été de 1,9 grammes. Les tubes contenant cette dose, présentaient, le troisième jour, plusieurs centimètres cubes de gaz dégagé.

Art. v. — Chlorure de Lithium

Expérience X

Tubes	Eau	L vure	Glucose	LiCl	CO^2
1	10 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	0 4 gr.	0
2	»	»	»	0.5 »	0
3	»	»	»	0.3 »	0
4	»	»	»	0.3 »	0
5	»	»	»	0.2 »	Dégagement.
6	»	»	»	0.2 »	»
7	»	»	»	0.15 »	»
8	»	»	»	0.15 «	»
9(témoin)	»	»	»	0	»
				NaCl	
10 »	»	»	»	1 gr.	0
11 »	»	»	»	0.9 »	0
12 »	»	»	»	0 8 »	Dégagement.
13 »	»	»	»	0.7 »	»

Expérience XI

Tubes	Eau	Levure	Glucose	LiCl	CO^2
1	10 c. c.	0.05 gr.	0 05 gr.	0.7 gr.	0
2	»	»	»	0.7 »	0
3	»	»	»	0.6 »	0
4	»	»	»	0.6 »	0
5	»	»	»	0.5 »	0
6	»	»	»	0.5 »	0
7	»	»	»	0.4 »	0
8	»	»	«	0.4 »	0
9	»	»	»	0.4 »	0
10	»	»	»	0.3 »	0
11	»	»	»	0.3 »	0
12	»	»	»	0.3 »	0
13	»	»	»	0.2 »	0
14	»	»	»	0.2 »	0
15	»	»	»	0.2 »	Dégagement.
16	»	»	»	0.15 »	»
17	»	»	»	0.15 »	»
18 (témoin)	»	»	»	0	»
				NaCl	
19 »	»	»	»	1 gr.	0
20 »	»	»	»	0.9 »	0
21 »	»	»	»	0.8 »	Dégagement.
22 »	»	»	»	0.7 »	»

Conclusion. — Ces deux expériences montrent que la *dose limite* de chlorure de lithium est comprise entre 0,2 gr. et 0,3 gr. et plus rapprochée du premier chiffre que du dernier. Elle peut donc être évaluée approximativement à 0,225 gr. pour 10 centimètres cubes d'eau distillée.

Art. VI. — Chlorure de caesium.

Le chlorure de caesium est un sel rare et très cher (2 francs le gramme), qu'il est difficile de se procurer à l'état chimiquement pur.

Les divers échantillons de provenance française et allemande, avec lesquels nous avons expérimenté, nous ont conduit à des résultats contradictoires.

Ainsi, avec le sel de la maison Poulenc, la *dose limite* a été comprise entre 1 gr. 50 et 2 grammes pour 10 centimètres cubes d'eau distillée, tandis qu'avec le sel allemand nous avons obtenu un faible dégagement gazeux, même avec 2 gr. 50 de sel, pour 10 centimètres cubes d'eau.

Ce dernier résultat permet de considérer le chlorure de caesium comme le dernier terme de la série des chlorures alcalins (voyez plus loin). Toutefois, comme nos essais ne sont pas suffisamment nombreux, nous préférons éliminer ce sel de notre présente étude et lui consacrer un travail spécial, le jour où nous pourrons nous le procurer en quantité suffisante, et où nous serons sûr de sa pureté.

Art. VII. — Chlorure de thallium.

Le protochlorure de thallium, qui rappelle par ses propriétés le chlorure de plomb, est très peu soluble dans l'eau. Sa solutions saturée à froid, a permis le dégagement de gaz carbonique dan, des expériences faites, en suivant la même technique que pour les chlorures précédents.

Dans l'impossibilité de conclure, nous nous proposons de reprendre l'étude du thallium en nous adressant à l'*azotate simple*, qui est beaucoup plus soluble.

Art. VIII. — Chlorure d'argent.

Le chlorure d'argent est insoluble dans l'eau. L'argent sera étudié, comme le thallium, sous la forme d'azotate.

Le défaut de solubilité des chlorures de thallium et d'argent, et l'impossibilité de nous procurer du chlorure de caesium à l'état de pureté, nous oblige à éliminer ces sels de notre étude, qui ne comprend donc plus que les *chlorures* de *sodium* d'*ammonium*, de *potassium*, de *rubidium* et de *lithium*.

CHAPITRE II

RESULTATS

Les *doses limites*, c'est-à-dire les doses *minima* qui empêchent le dégagement de l'acide carbonique. dans une fermentation alcoolique, mise en train dans les conditions de nos expériences, sont donc les suivantes, pour les diverses substances que nous venons d'étudier.

Chlorure de sodium..	0,9	grammes
Chlorure d'ammonium	0,8	»
Chlorure de potassium.....	1,15	»
Chlorure de rubidium.....	1,90	»
Chlorure de lithium.....	0,225	»

Ces doses sont dissoutes dans 10 centimètres cubes d'eau distillée. Elles sont dix fois plus grandes pour 100 centimètres cubes d'eau distillée.

Chlorure de sodium.....	9	grammes
Chlorure d'ammonium.	8	»
Chlorure de potassium.....	11,50	»
Chlorure de rubidium.....	19	»
Chlorure de lithium.....	2,25	»

Ces chiffres, ainsi présentés, ne disent rien à l'esprit ; mais, ils

prennent une signification remarquable si on les compare aux *poids moléculaires* des sels respectifs (1).

En effet, si nous divisons le poids moléculaire du chlorure de sodium (58,50) par la dose limite (9) nous obtenons pour quotient le nombre 6,5. En faisant le même calcul, pour les autres sels, le chlorure de lithium excepté, nous trouvons comme quotients des nombres peu différents de 6,5 :

$$\text{Na Cl} : \frac{58.50}{9} = 6,5$$

$$\text{AzHCl} : \frac{53.5}{8} = 6,6875$$

$$\text{KCl} : \frac{74\ 6}{11.5} = 6,4869$$

$$\text{Rl Cl} : \frac{120.86}{19} = 6,36$$

Le quotient du poids moléculaire, par la dose limite, est donc un nombre sensiblement constant et voisin de 6,5 ; ce chiffre constitue ainsi un cœfficient qui permet de trouver la dose limite en partant du poids moléculaire du sel et, inversement, de retrouver le poids moléculaire en partant de la dose limite (2).

Le tableau suivant montre bien ces relations. La *dose limite*, pour 100 centimètres cubes d'eau, y est indiqué par la lettre D et le *poids moléculaire* par les lettres P M.

	D	PM	D × 6.5	$\frac{PM}{6\ 5}$
NaCl	9	58 5	58.5	9
AzH⁴Cl	8	53.5	52	8.23
KCl	11.50	74.6	74.75	11.47
LiCl	19	120.86	123.5	18 59

(1) Le poids moléculaire du chlorure de sodium est : 58,50
» » » d'ammonium » : 53,50
» » » de potassium » : 74,60
» » » de rubidium » : 120,86
» » » de lithium » : 42,46

(2) Le cœfficient 6.5 est propre à la levure employée dans nos expériences. Pour d'autres levures il est tout autre ; ainsi, une levure, provenant de l'Institut Pasteur, nous a donné un cœfficient à peu près égal à l'unité.

De ce qui précède, découlent les conclusions suivantes : Les *doses limites de chlorure de sodium, de chlorure d'ammonium, de chlorure de potassium, de chlorure de rubidium*, c'est-à-dire les doses minima de ces sels, qui empêchent le dégagement de l'acide carbonique, dans les conditions de nos expériences, *sont, à peu de choses près, égales aux poids moléculaires divisés par le cœfficient 6,5.*

Le chlorure de lithium fait exception à cette règle. Le cœfficient par lequel il faudrait diviser le poids moléculaire, pour obtenir la dose limite, n'est plus 6,5 ; il est environ trois fois plus grand. En effet, la dose limite de ce sel étant 2,25 gr. et son poids moléculaire 42.46, le quotient $\frac{42,46}{2,25} = 21,23$ (1).

(1) Des recherches inédites nous ont montré que le chlorure de magnésium anhydre a un cœfficient qui se rapproche de celui du lithium. La dose limite de ce sel est 5 ; son poids moléculaire. 95 ; le cœfficient est donc 19.

CHAPITRE III

INTERPRÉTATION

Il nous reste maintenant à interpréter le résultat de nos expériences.

Deux questions se pósent, à savoir :

1° Quel est le mécanisme de l'action des chlorures de sodium, d'ammonium, de potassium et de rubidium, sur la levure?

2° Quelle est la cause de la différence entre l'action des chlorures de sodium, d'ammonium, de potassium et de rubidium, et l'action du chlorure de lithium ?

Pour répondre à la première de ces questions, nous avons entrepris une nouvelle série de recherches que nous allons exposer maintenant.

Quel est le mécanisme de l'action des chlorures de sodium, d'ammonium, de potassium et de rubidium sur la levure?

Les substances chimiques, avons-nous dit plus haut, agissent sur la matière vivante de deux façons différentes :

1° Chimiquement ;

2° Physiquement (osmose).

Dans le premier cas, les effets sont différents, suivant que les substances chimiques agissent sur le protoplasma, ou bien sur l'un ou sur l'autre de ses produits d'élaboration. Ils ne peuvent

être comparables que pour des substances, dont l'action a lieu sur le même élément.

Dans le second cas, les effets sont comparables et proportionnels au nombre des molécules de la substance active.

Il est probable que, souvent, ces deux modes d'action s'exercent simultanément. Mais l'expérience montre que, presque toujours, l'un d'eux prédomine.

Dans nos expériences, *s'agit-il d'une action chimique ou d'une action physique?*

La proportionnalité qui existe entre les poids moléculaires des sels et leurs doses limites est favorable à l'hypothèse d'une action physique.

Mais, si toutes ces substances agissaient chimiquement sur un même élément de la cellule de levure, leurs doses limites seraient encore proportionnelles à leurs poids moléculaires.

Pour trancher la question, nous avons fait le raisonnement suivant et nous avons soumis ces conclusions au contrôle de l'expérience :

Si les substances en question agissent chimiquement sur la matière vivante, leurs doses limites doivent varier lorsqu'on fait varier la quantité de levure ; par contre, si l'action de ces substances est purement physique, leurs doses limites doivent être indépendantes de la quantité de levure, et doivent varier avec la concentration de leur solution.

Dans une première série d'expériences, nous avons fait varier la quantité de levure, — les quantités de sel, de glucose et d'eau distillée restant invariables. Dans une seconde série d'expériences, nous avons fait varier la quantité d'eau distillée, — les quantités de sel et de glucose restant les mêmes.

Expérience XII

Tubes	Eau	Levure	Glucose	NaCl	CO^2
1	10 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	1.10 gr.	0
2	»	»	»	1 »	0
3	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
4	2	»	»	0.8 »	»
5	»	»	»	0.7 »	»
6	»	»	»	0.6 »	»
7	»	»	»	0.5 »	»
8	»	»	»	0	»
9	»	0.0125 gr.	»	1.10 »	0
10	»	»	»	1 »	0
11	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
12	»	»	»	0.8 »	»
13	»	»	»	0 7 »	»
14	»	»	»	0.6 »	»
15	»	»	»	0.5 »	»
16 (témoin)	»	»	»	0	»

Expérience XIII

Tubes	Eau	Levure	Glucose	NaCl	CO^2
1	10 c. c.	0.4 gr.	0.05 gr.	1 gr.	0
2	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
3	»	»	»	0.8 »	»
4	»	»	»	0.7 »	»
5	»	0 2 »	»	1 »	0
6	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
7	»	»	»	0.8 »	»
8	»	»	»	0.7 »	»
9	»	0.05 »	»	1 »	0
10	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
11	»	»	»	0.8 »	»
12	»	»	»	0.7 »	»
13	»	0.0125 gr.	»	1 »	0
14	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
15	»	»	»	0.8 »	»
16	»	»	»	0.7 »	»

Dans l'expérience XII, la dose limite a été la même (0 gr. 9) pour 0 gr. 05 de levure et pour 0 gr. 125 de levure, par tube. Dans l'expérience XIII, les écarts entre les poids de la levure sont encore plus considérables et, cependant, la dose limite a encore été la même.

Il nous faut toutefois dire que, dans cette dernière expérience, nous avons observé, pendant les premiers instants, avant même la mise des tubes à l'étuve, un léger dégagement de gaz, dans les tubes renfermant 0,4 gr. et 0,2 gr. de levure et sensiblement proportionnel à cette quantité. Ce dégagement cessait peu de temps après ; il restait stationnaire les jours suivants, dans les tubes renfermant 1 gramme de sel, tandis qu'un nouveau dégagement se déclarait dans les autres tubes (à 0,9, 0,8 et 0,7 de sel) et augmentait progressivement. Ce dernier donnait lieu à la formation, au sommet des tubes, d'une quantité

d'acide carbonique, à peu de chose près, proportionnelle à la quantité de levure.

Ces expériences ont été répétées avec les chlorures d'ammonium, de potassium et de rubidium, et les résultats ont été identiques.

Le clorure de lithium, cependant, nous a paru se comporter différemment. Ainsi, dans l'expérience suivante, avec 0 gr. 05 et 0 gr. 25 de levure, il y a eu dégagement gazeux, tandis qu'avec 0 gr. 0125 de levure, le dégagement gazeux a été nul.

Expérience XLV

Tubes	Eau	Levure	Glucose	LiCl	CO^2
1	10 c. c.	0.2 gr.	0.05 gr.	0.2123gr	Dégagement.
2	»	»	»	»	»
3	»	0.1 »	»	»	»
4	»	»	»	»	»
5	»	0.05 »	»	»	»
6	»	»	»	»	»
7	»	0.025 »	»	»	»
8	»	»	»	»	»
9	»	0.0125 »	»	»	0
10	»	»	»	»	C
				NaCl	
11 (témoin)	»	0.05 »	»	1 gr.	0
12 »	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
13 »	»	»	»	0.8 »	»
14 »	»	»	»	0.07 »	»

En résumé, *la dose limite des chlorures de sodium, d'ammonium, de potassium et de rubidium est indépendante de la quantité de levure.* Par contre, la dose limite de chlorure de lithium

varie, dans certaines limites qui restent à déterminer, avec le poids de la levure. On peut donc conclure que *les chlorures de sodium, d'ammonium, de potassium et de rubidium exercent sur la levure, dans les conditions de nos expériences, une action purement physique*, tandis que *le chlorure de lithium paraît exercer, en outre, une action chimique.*

Les premiers agissent comme si leurs molécules, disséminées dens la masse du liquide, ne se fixaient pas sur la matière vivante; le second, par contre, agit comme si une partie de ses molécules se fixait sur la matière vivante.

Ces conclusions se trouvent confirmées par les expériences dans lesquelles, seule la quantité d'eau varie et qui en constituent, pour ainsi dire, la contre-épreuve.

Expérience XV[1]

Tubes	Eau	Levure	Glucose	NaCl	CO^2
1	3 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr	0.2925 gr	0
2	3 »	»	»	»	0
3	4 »	»	»	»	Dégagement.
4	4 »	»	»	»	»
5	5 »	»	»	»	»
6	5 »	»	»	»	»
7	6 »	»	»	»	»
8	6 »	»	»	»	»
9	7 »	»	»	»	»
10	7 »	»	»	»	»
11 (témoin)	10 »	»	»	»	»
12 »	10 »	»	»	»	»

(1) Chaucne des expériences suivantes a été accompagnée d'une expérience de contrôle faite avec du chlorure de sodium. Qu'il nous suffise de dire ici, une fois pour toutes, que la dose limite de ce sel a été invariablement 0.09 gr. pour 10 centimètres cubes d'eau.

Expérience XVI

Tubes	Eau	Levure	Glucose	AzH^4Cl	CO^2
1	3 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	0 2675 gr.	0
2	3 »	»	»	»	0
3	4 »	»	»	»	0
4	4 »	»	»	»	Dégagement.
5	5 »	»	»	»	»
6	5 »	»	»	»	»
7	6 »	»	»	«	»
8	6 »	»	»	»	»
9 (témoin)	10 »	«	»	»	»

Expérience XVII

Tubes	Eau	Levure	Glucose	KCl	CO^2
1	3 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	0.373 gr.	Dégagement.
2	3 »	»	»	»	»
3	4 »	»	»	»	»
4	4 »	»	»	»	»
5	5 »	»	»	»	»
6	5 »	»	»	»	»
7 (témoin)	10 »	»	»	»	»

Des quantités proportionnelles aux poids moléculaires, de chlorures de sodium, d'ammonium et de potassium ont été dissoutes dans 3, 4, 5, 6, 7 centimètres cubes d'eau distillée. A cette solution, on ajoutait, pour chaque tube, 0,05 gr. de levure et

0,05 gr. de glucose. Le dégagement a eu lieu pour les solutions de :

Az H^4 Cl	dans	4,5	cent. cubes	d'eau distillée.
Na Cl	»	4	»	»
KCl	»	3	»	»

Or, si nous considérons les rapports $\frac{3}{4}$ et $\frac{4}{4,5}$ et, si nous les comparons aux rapports des poids moléculaires des sels correspondants, nous voyons que le rapport $\frac{3}{4}$ (0,75) est, à peu près, l'inverse du rapport $\frac{KCl : 74,6}{Na\,Cl : 58,5}$ $\left(\text{c'est-à-dire que } \frac{58,5}{74,6} = 0.78\right)$.

De même le rapport $\frac{4}{4,5}$ (0,88) est à peu près l'inverse du rapport $\frac{Na\,Cl : 58,5}{Az\,H^4Cl : 53,5}$ $\left(\text{c'est-à-dire que } \frac{53,5}{58,5} = 0,91\right)$.

Il en résulte que l'action des chlorures de potassium, de sodium et d'ammonium, sur la levure debière, dans les conditions de nos expériences, est en raison inverse de la quantité d'eau distillée dans laquelle le sel se trouve dissous ou, en d'autres termes, *l'action de ces sels est proportionnelle à la concentration de leurs solutions.*

Ces conclusions ressortent avec plus de clarté des expériences suivantes.

Nous avons pris, de chacun de nos sels, des quantités égales au poids moléculaire multiplié par le nombre 3; nous les avons fait dissoudre dans un litre d'eau et nous avons obtenu, ainsi, des solutions,dont 5 centimètres cubes contiennent une quantité de sel un peu moindre que la *dose limite* déterminée précédemment et quiétait dissoute dans 10 centimètres cubes d'eau distillée.

Nous avons introduit, dans des tubes, 5 centimètres cubes de cette solution et nous y avons ajouté de l'eau distillée pour faire un volume de 6, 8, 10, 12 et 14 centimètres cubes. Puis, nous avons mis, dans chaque tube, 0,05 gr. de levure et 0,05 de glucose.

Si nos premières déterminations (doses limites) sont exactes et s'il est vrai que l'action des chlorures alcalins (le chlorure de lithium excepté) est proportionnelle à la concentration de la solution, nous devons obtenir un dégagement gazeux dans les tubes contenant 10 centimètres cubes de liquide, et, *a fortiori*,

dans ceux qui en contiennent davantage. Par contre, le dégagement doit être nul dans les tubes qui contiennent moins de 10 centimètres cubes de liquide.

L'expérience est venue confirmer, avec une précision remarquable, cette hypothèse.

Expérience XVIII

Tubes	Eau	Levure	Glucose	NaCl	CO^2
1	14 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	0.8775 gr.	Dégagement
2	14 »	»	»	»	»
3	12 »	»	»	»	»
4	12 »	»	»	»	»
5	10 »	»	»	»	»
6	10 »	»	»	»	»
7	8 »	»	»	»	0
8	8 »	»	»	»	0
9	6 »	»	»	»	0
10	6 »	»	»	»	0
11 (témoin)	10 »	»	»	1 gr.	0
12 »	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
13 »	»	»	»	0.8 »	»
14 »	»	»	»	0.7 «	»

Expérience XIX

Tubes	Eau	Levure	Glucose	AzH^4Cl	CO^2
1	14 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	0.8025gr.	Dégagement.
2	14 »	»	»	»	»
3	12 »	»	»	»	»
4	12 »	»	»	»	»
5	10 »	»	»	»	»
6	10 »	»	»	»	»
7	8 »	»	»	»	0
8	8 »	»	»	»	0
9	6 »	»	»	»	0
10	6 »	»	»	»	0
				NaCl	
11 (témoin)	10 »	»	»	1 gr.	0
12 »	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
13 »	»	»	»	0.8 »	»
14 »	»	»	»	0.7 »	»

Expérience XX

Tubes	Eau	Levure	Glucose	KCl	CO^2
1	14 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	1.119 gr.	Dégagement.
2	14 »	»	»	»	»
3	12 »	»	»	»	»
4	12 »	»	»	»	»
5	10 »	»	»	»	»
6	10 »	»	»	»	»
7	8 »	»	»	»	0
8	8 »	»	»	»	0
9	6 »	»	»	»	0
10	6 »	»	»	»	0
				NaCl	
11 (témoin)	10 »	»	»	1 gr.	0
12 »	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
13 »	»	»	»	0.8 «	»
14 »	»	»	»	0.7 »	»

Expérience XXI

Tubes	Eau	Levure	Glucose	RbCl	CO^2
1	14 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	1.8129 gr	Dégagement.
2	14 »	»	»	»	»
3	12 »	»	»	»	»
4	12 »	»	»	»	»
5	10 »	»	»	»	»
6	10 »	»	»	»	»
7	8 »	»	»	»	Dégagement.
8	8 »	»	»	»	0
9	6 »	»	»	»	0
10	6 »	»	»	»	0
				NaCl	
11 (témoin)	10 »	»	»	1 gr.	0
12 »	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
13 »	»	»	»	0.8 »	»
14 »	»	»	»	0.7 »	»

L'expérience suivante montre que l'action du chlorure de lithium n'est pas aussi strictement liée à la concentration de la solution que l'action des chlorures de sodium, d'ammonium, de potassium et de rubidium.

Pour faire cette solution de chlorure de lithium, nous avons pris le poids moléculaire de ce sel (42.46 gr.) et nous l'avons dissous dans un litre d'eau ; 5 centimètres cubes de cette solution

renferment 0.2123 gr. de sel, c'est-à-dire un peu moins que la dose limite (0.225) précédemment trouvée, et qui était dissoute dans 10 centimètres cubes d'eau.

Expérience XXII

Tubes	Eau	Levure	Glucose	LiCl	CO^2
1	14 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	0.2123 gr.	Dégagement.
2	14 »	»	»	»	»
3	12 »	»	»	»	»
4	12 »	»	»	»	»
5	10 »	»	»	»	»
6	10 »	»	»	»	»
7	8 »	»	»	»	»
3	8 »	»	»	»	»
9	6 »	»	»	»	»
10	6 »	»	»	»	»
				NaCl	
11 (témoin)	10 »	»	»	1 gr.	0
12 »	»	»	»	0.9 »	Dégagement.
13 »	»	»	»	0.8 »	»
14 »	»	»	»	0.7 »	»

Les conclusions qui se dégagent de ces expériences, à savoir que : les chlorures de sodium, d'ammonium, de potassium et de rubidium exercent sur la levure de bière une action purement physique (osmotique), se trouvent encore une fois confirmées par les expériences suivantes, qui diffèrent des précédentes par le fait que, au lieu de la solution moléculaire d'*un seul sel*, nos tubes renferment un *mélange équimoléculaire* de deux ou plusieurs sels.

Rappelons que, pour faire ces solutions moléculaires, nous avons pris, de chaque sel, une quantité égale à son poids moléculaire multiplié par le nombre 3, et nous l'avons faite dissoudre dans un litre d'eau. Dans les expériences précédentes, nous avons introduit dans chaque tube 5 centimètres cubes de cette solution et nous y avons ajouté de l'eau distillée, pour faire un total de 6, 8, 10, 12 et 14 centimètres cubes. Puis, nous avons mis, dans chaque tube, 0.05 gr. de levure et 0.05 de glucose.

Dans les expériences que nous exposons plus loin, nous mettons, dans chaque tube, 5 centimètres cubes d'un mélange de deux ou de plusieurs de ces solutions moléculaires.

Ainsi, dans l'expérience XXIII, nous avons introduit, dans chaque tube, 2.5 centimètres cubes de la solution de chlorure de sodium et, 2.5 centimètres cubes de la solution de chlorure de potassium.

Dans l'expérience XXIV, nous avons introduit, dans chaque tube, 2 centimètres cubes de la solution de chlorure de sodium, 2 centimètres cubes de la solution de chlorure de potassium et 1 centimètre cube de la solution de chlorure de rubidium.

Dans l'expérience XXV, enfin, nous avons introduit, dans chaque tube, 1 centimètre cube de la solution de chlorure de sodium, 1 centimètre cube de la solution de chlorure de potassium, 1 centimètre cube de la solution de chlorure de rubidium, et 2 centimètres cubes de la solution de chlorure d'ammonium.

Dans toutes ces expériences, chaque tube renferme 0.05 gr. de levure, 0.05 de glucose et une quantité d'eau distillée suffisante pour faire, suivant les tubes, un volume total de 6, 8, 10, 12 et 14 centimètres cubes.

Dans ces conditions, nous avons toujours obtenu, comme dans les expériences relatées plus haut, un dégagement de gaz dans les tubes contenant 14, 12, et 10 centimètres cubes de liquide ; par contre, le dégagement a toujours été nul dans les tubes renfermant 8 et 6 centimètres cubes de liquide.

Expérience XXIII

Tubes	Eau	Levure	Glucose	Sels (¹)	CO^2
1	14 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	»	Dégagement
2	14 »	»	»	»	»
3	12 »	»	»	»	»
4	12 »	»	»	»	»
5	10 »	»	»	»	»
6	10 »	»	»	»	»
7	8 »	»	»	»	0
8	8 »	»	»	»	0
9	6 »	»	»	»	0
10	6 »	»	»	»	0
				NaCl	
11 (témoin)	10 »	»	»	1 gr.	»
12 »	»	»	»	0.9 »	»
13 »	»	»	»	0.8 »	Dégagement.
14 »	»	»	»	0.7 »	»

Dans cette expérience, chaque tube renferme 0,43875 gr. NaCl et 0,5595 gr. KCl.

Expérience XXIV

Tubes	Eau	Levure	Glucose	Sels (¹)	CO^2
1	14 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	»	Dégagement
2	14 »	»	»	»	»
3	12 »	»	»	»	»
4	12 »	»	»	»	»
5	10 »	»	»	»	»
6	10 »	»	»	»	»
7	8 »	»	»	»	0
8	8 »	»	»	»	0
9	6 »	»	»	»	0
10	6 »	»	»	»	0
				NaCl	
11 (témoin)	10 »	»	»	1 gr.	0
12 »	»	»	»	0.9 »	0
13 »	»	»	»	0.8 »	Dégagement.
14 »	»	»	»	0.7 »	»

Dans cette expérience, chaque tube renferme 0,351 gr. NaCl, 0,4476 gr. KCl et 0,36258 gr. RbCl.

Expérience XXV

Tubes	Eau	Levure	Glucose	Sels (¹)	CO^2
1	14 c. c.	0.05 gr.	0.05 gr.	»	Dégagement.
2	14 »	»	»	»	»
3	12 »	»	»	»	»
4	12 »	»	»	»	»
5	10 »	»	»	»	»
6	10 »	»	»	»	»
7	8 »	»	»	»	0
8	8 »	»	»	»	0
9	6 »	»	»	»	0
10	6 »	»	»	»	0
				NaCl	
11 (témoin)	10 »	»	»	1 gr.	0
12 »	»	»	»	0.9 »	0
13 »	»	»	»	0.8 »	Dégagement.
14 »	»	»	»	0.7 »	»

Etant donné que les doses limites des chlorures de sodium, d'ammonium, de potassium et de rubidium sont proportionnelles aux poids moléculaires de ces sels ; étant donné que ces doses limites sont en raison inverse de la concentration de la solution saline et qu'elles ne dépendent pas du poids de la levure, il nous

---

Dans cette expérience, chaque tube renferme 0,1755 gr. NaCl, 0 2238 gr. KCl, 0,36258 gr. RbCl, et 0.321 gr. AzH^4 Cl.

faut conclure que : *les chlorures de sodium, d'ammonium, de potassium et de rubidium agissent sur la levure*, dans les conditions de nos expériences, *physiquement* (osmose).

Il est difficile de pousser plus loin l'analyse expérimentale de ces phénomènes ; mais, nous devons encore essayer de nous faire une image de l'action de ces divers sels sur la matière vivante, essayer de comprendre le mécanisme par lequel les forces moléculaires empêchent le dégagement de l'acide carbonique dans nos fermentations.

Une cellule végétale a été assimilée (H. DE VRIES) a une *osmomètre* ; la membrane cellulaire est perméable dans les deux sens, à l'eau et aux sels ; mais le protoplasma est limité par une couche plus compacte, adossée à la membrane d'enveloppe, et cette couche protoplasmique superficielle serait *hémiperméable*, c'est-à-dire qu'elle ne laisserait passer que l'eau. La masse protoplasmique et le liquide des vacuoles constitueraient le liquide intérieur de l'osmomètre.

Les détails dans lesquels nous sommes entré, au début de cette étude, sur la morphologie et la physiologie de la cellule de levure, montrent que cette comparaison est inapplicable dans le cas qui nous occupe. Elle serait même inexacte car, la zymase de BUCHNER ne passant pas dans le milieu ambiant, la membrane d'enveloppe et le protoplasma doivent laisser pénétrer le glucose à l'intérieur du globule de levure, pour qu'il puisse y subir l'action de cette zymase. La couche superficielle du protoplasma n'est donc pas hémiperméable comme le veut cette hypothèse. L'action de cette zymase ne s'exerce pas à la surface du corps protoplasmique, entre ce protoplasma et la membrane d'enveloppe, car, dans ces conditions, elle diffuserait dans le milieu ambiant, à travers la membrane d'enveloppe, doublement perméable.

La question est donc beaucoup plus complexe que ne le veut l'hypothèse, par trop simpliste des botanistes physiciens. Quoi qu'il en soit, les sels que nous venons d'étudier, à savoir : les chlorures de sodium, d'ammonium, de potassium et de rubidium paraissent agir sur la levure en produisant une soustraction d'eau du protoplasma (osmose). Les conditions dans lesquelles le protoplasma peut sécréter sa zymase se trouvent ainsi modifiées, et la

sécrétion de cette zymase n'a plus lieu. L'action de ces sels serait ainsi semblable à celle de la dessiccation

Toutefois, la levure résiste longtemps à la dessiccation, à température basse et, placée de nouveau dans de l'eau sucrée, même au bout de plusieurs jours, elle détermine une fermentation. Il n'en est pas de même avec la levure ayant été en contact pendant trois jours avec une quantité de chlorure de sodium, par exemple, supérieure à ce que nous avons appelé la *dose limite*. Dans ces conditions, la levure, lavée à l'eau et placée dans une solution sucrée, ne produit pas de fermentation.

A la soustraction d'eau se sont surajoutés, suivant toute probabilité, des phénomènes de coagulation du protoplasma. Nous n'insisterons pas davantage sur ce dernier point, parce que nos expériences à ce sujet sont plutôt des *essais pour voir* que des recherches conduites systématiquement.

Nons dirons cependant, en terminant, quelques mots sur l'aspect de la cellule de levure, vue au microscope, après qu'elle a séjourné pendant trois jours dans des solutions plus concentrées que celle qui renferme la dose limite. Cet examen microscopique confirme les conclusions précédemment exposées.

Dans les tubes contenant des solutions plus concentrées que celles de la dose limite, les cellules de levure sont petites : leur protoplasma est réfringent, homogène ou légèrement granuleux. Pour des concentrations très fortes, la masse protoplasmique, rétractée, se détache de l'enveloppe, qui apparaît nettement aux deux pôles, surtout chez les globules très ovoïdes.

Dans les tubes renfermant des solutions moins concentrées que celle de la dose limite, les cellules de levure ont un tout autre aspect : elles sont plus volumineuses ; leur protoplasma n'est plus homogène, mais présente de petites vacuoles plus ou moins nombreuses qui lui donnent un aspect grenu.

A mesure que la dilution augmente, le volume des vacuoles devient plus considérable : il atteint le maximnm dans les tubes témoins qui ne renferment que de l'eau sucrée (0.05 de glucose pour 10 centimètres cubes d'eau distillée). Dans ces derniers tubes, les cellules de levure sont énormes ; elles contiennent une

ou plus rarement deux vacuoles très volumineuses, arrondies. Le protoplasma, réfringent et homogène, est refoulée à la périphérie de la cellule contre la membrane d'enveloppe distendue, qu'elle tapisse en formant une couche réfringente plus ou moins mince.

Cet aspect de la cellule de levure est, à peu de chose près, le même, en présence de tous les chlorures alcalins (sodium, ammonium, potassium et rubidium).

La présence des vacuoles, avec des doses de sel inférieures à la dose limite, et leur absence, avec des doses supérieures, semblent indiquer — comme nous l'avons vu par un autre moyen — que *ces sels agissent sur la cellule de levure en lui soustrayant de l'eau par des phénomènes d'osmose.*

CHAPITRE IV

CONCLUSIONS

I. — *Les doses minima de chlorures de sodium, d'ammonium, de potassium et de rubidium qui, agissant sur la levure de bière,* — dans les conditions de nos expériences, — *produisent un même effet* (arrêt du dégagement d'acide carbonique), *sont proportionnelles à leurs poids molléculaires.*

II. — *L'action des chlorures de sodium, d'ammonium, de potassium et de rubidium* sur la levure de bière, — dans les conditions de nos expériences — *est indépendante de la quantité de matière vivante* (poids de la levure ou nombre des cellules).

III. — *L'action des chlorures de sodium, d'ammonium, de potassium et de rubidium sur la matière vivante* — levure de bière, dans les conditions de nos expériences — *est proportionnelle à la concentration de la solution.*

IV. — *Les chlorures de sodium, d'ammonium, de potassium et de rubidium exercent sur la cellule de levure de bière* — dans les

conditions de nos expériences — *une action physique, moléculaire, osmotique.*

V. — *L'action du chlorure de lithium sur la matière vivante* — levure de bière, dans les conditions de nos expériences — *diffère de celle des chlorures précédents et se rapproche de celle des chlorures alcalino-terreux* (chlorure de magnésium).

De ces lois découlent deux importants corollaires :

I. — Les doses minima de chlorures alcalins, qui produisent un même effet, étant proportionnelles à leurs poids moléculaires (1re loi), il résulte que la molécule de chlorure de sodium (qui pèse 58,5) a une action égale à celle de la molécule de chlorure de potassium (dont le poids est de 74,6) et à celle de la molécule de chlorure de rubidium (120,86).

Or, ces molécules contiennent toutes un même atome de chlore (poids : 35,5) et un atome de métal, différent pour chacune d'elles. C'est donc à l'atome de métal qu'est dû le fait que *des poids différents de ces substances sont nécessaires pour produire un même effet.* D'un autre côté, comme le poids de l'atome de sodium (23) est plus faible que le poids de l'atome de potassium (39) et que ce dernier est moindre que celui de l'atome de rubidium (85,4), il en résulte que dans les conditions de nos expériences — *les chlorures alcalins sont, à poids égal, d'autant plus actifs que le poids de leur atome métallique est plus faible.*

II. — Nos expériences permettent de comprendre l'importance qu'aurait en physiologie, en toxicologie et en thérapeutique, l'évaluation de la quantité totale des liquides de l'organisme, animal ou humain, quantité à laquelle doivent être rapportées les doses toxiques des substances qui, comme les chlorures alcalins, agissent physiquement sur la matière vivante.

En effet, en rapportant, dans ces cas, les doses toxiques au poids de la matière vivante, comme on le fait généralement, on commet une grave erreur, attendu que ces doses toxiques — ainsi que nos recherches le démontrent — sont indépendantes du poids de la matière vivante.

SECONDE THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Chimie biologique. — Action des antiseptiques sur la levure.

Physiologie végétale. — Influence des diverses radiations sur la structure des feuilles.

Vu et approuvé :
Paris, le 21 octobre 1901.
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
G. DARBOUX.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

TABLE DES MATIÈRES

Première partie

CHAPITRE PREMIER. — Objet du travail..... 1
CHAPITRE II. — Méthode..... 13
CHAPITRE III. — Technique..... 17
CHAPITRE IV. — Examen des travaux antérieurs..... 22

Deuxième partie

CHAPITRE PREMIER. — Faits expérimentaux... 43
CHAPITRE II. — Résultats..... 57
CHAPITRE III. — Interprétation..... 60
CHAPITRE IV. Conclusions..... 80